

SCUOLA DI DOTTORATO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA



Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Dottorato di Ricerca in Sanità Pubblica - Ciclo XXXIII°

Curriculum in Fisiopatologia Clinica e Prevenzione delle Malattie

# RUOLO DELL'ACIDO URICO NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA ACUTA: RISULTATI DALLA COORTE DEI PAZIENTI CON SINDROME CORONARICA ACUTA DELL'OSPEDALE NIGUARDA

Cognome Maloberti

Nome Alessandro

Matricola 064621

Tutore / Tutor: Prof.ssa Cristina Giannattasio

Coordinatore / Coordinator: Prof. Guido Grassi

**ANNO ACCADEMICO 2018-2019**

# **INDICE**

## INTRODUZIONE

1 – Acido urico

2 – Iperuricemia e rischio cardiovascolare

3 – Acido urico e danno d'organo cardiovascolare

4 – Acido urico e cardiopatia ischemica cronica

5 – Acido urico e cardiopatia ischemica acuta

6 – Acido urico e scompenso cardiaco

7 – Acido urico e fibrillazione atriale

8 – Problemi aperti: cut-off e terapia

9 – Studi e pubblicazioni nel corso del dottorato

## SCOPO DELLO STUDIO

## METODI

## RISULTATI

## DISCUSSIONE

## BIBLIOGRAFIA

# **INTRODUZIONE**

## 1 - Acido urico

L'acido urico (2.6.8 triossipurina-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) rappresenta il prodotto finale del catabolismo dei nucleotidi purinici di origine endogena ed esogena. Dal punto di vista chimico-molecolare è costituito da un anello pirimidinico a 6 elementi, fuso con un anello imidazolico a 5 elementi [1, 2].

È un acido debole con una *pKa* di 5.75 che nei liquidi extracellulari è presente maggiormente sotto forma di urato ionizzato mentre negli ambienti a pH acido, specialmente nel dotto collettore renale, forma acido urico. L'acido urico circola nel plasma in gran parte libero ma esiste anche una piccola quota (< 5%) legata ad almeno due proteine plasmatiche, l'albumina e una alfa1-globulina specifica (urate binding protein). Con un pH di 7.4, il limite di solubilità dell'urato nel plasma è pari a 6.8 mg/dl. Oltre a questo livello si creano le condizioni per la precipitazione dei cristalli di urato. Tale precipitazione è però anche mediata dalla presenza di sostanze solubilizzanti e dunque avviene a livelli diversi nei vari individui. Allo stesso modo il controllo del pH determina appunto il limite di solubilità e questo viene utilizzato a livello urinario per evitare la sua precipitazione (con un pH urinario di 5 la precipitazione avviene tra 6 e 15 mg/dl contro i 150-200 mg/dl necessari a pH 7).

L'acido urico è principalmente prodotto a livello epatico nel metabolismo degli acidi nucleici mentre

Esso è dunque il prodotto finale del metabolismo delle purine esogene (alimentari) ed endogene (nucleoproteine cellulari).

La biosintesi dell'acido urico coinvolge principalmente il fegato ma, in misura minore, sono coinvolti anche l'intestino, i muscoli ed il rene, a partire dalla scomposizione dei mono-nucleotidi purinici nelle basi azotate guanina ed ipoxantina. Questi ultimi due composti sono successivamente metabolizzati a xantina. La guanina viene metabolizzata per

deaminazione da parte dell'enzima guanina-deaminasi mentre l'ipoxantina viene ossidata da parte dell'enzima xantina-ossidasi. Infine la xantina è irreversibilmente ossidata dalla xantina-ossidasi con produzione di acido urico.

A differenza di molti altri mammiferi, che attraverso l'enzima urato-ossidasi (uricasi) sono in grado di degradare l'acido urico nella più solubile allantoina, nell'uomo questo enzima non è espresso e l'acido urico viene eliminato direttamente attraverso l'intestino e il rene. In particolare esso è escreto principalmente dal rene (65-75%) mentre il 25-35% è escreto a livello intestinale.

L'uricolisi intestinale, ovvero la degradazione dell'acido urico da parte del microbiota presente nel lume dell'intestino, è un fenomeno passivo che dipende dal livello di uricemia plasmatica ed è responsabile dello smaltimento di circa un terzo dell'urato totale presente nell'organismo.

A livello renale invece viene eliminato attraverso un meccanismo che comprende sia il riassorbimento che la secrezione attiva. Circa il 90% della quota filtrata a livello glomerulare viene riassorbita a livello del segmento S1 del tubulo prossimale e poi nuovamente secreta per il 50% a livello del segmento S2 del tubulo stesso e infine riassorbita per circa il 40% nel segmento distale (S3). Nei soggetti normali la clearance dell'acido urico varia fra il 7 e il 12 % della quantità totale filtrata e l'uricuria delle 24 h oscilla tra i 150 e i 400 mg [1].

I principali trasportatori responsabili del riassorbimento tubulare sono URAT1 e GLUT9. Come vedremo meglio dopo esiste un inibitore specifico del trasportatore URAT1 (probenecid) che è dunque in grado di ridurre i livelli dell'acido urico sierico incrementandone l'escrezione renale.

## 2 – Iperuricemia ed eventi cardiovascolari

Il cut-off per la definizione dell'iperuricemia non è univoco nelle differenti pubblicazioni. La definizione più utilizzata prevede un acido urico > 7 mg/dL negli uomini e > 6 mg/dL nelle donne. Come abbiamo già visto questo cut-off è principalmente basato sul limite di precipitazione dell'acido urico ed è verosimile che il danno cardiovascolare inizi da livelli molto più bassi. Di questo argomento parleremo in maniera specifica successivamente.

La prevalenza dell'iperuricemia varia molto nei differenti studi e soprattutto in base alle condizioni associate. Essa è infatti più bassa nei soggetti sani mentre raggiunge una alta prevalenza nei soggetti con fattori di rischio o cardiopatia pregressa. Inoltre esso presenta anche una importante variabilità regionale.

A titolo di esempio nei pazienti ipertesi essa passa dal 13.9% in Italia [3], al 17.5% in Giappone [4] fino a picchi del 25% nei paesi dell'est Europa [5] o del 28.8% in Nepal [6].

Queste differenze regionali possono essere determinate da molti fattori tra cui sicuramente fattori genetici (largamente non ancora compresi) [7] e legati alle abitudini di vita. Sovrappeso, obesità e differenze nel consumo di cibi ricchi in purine (soprattutto alcolici e bevande arricchite con fruttosio) [8-11] possono essere una spiegazione delle differenze di prevalenza individuate nei diversi studi.

La prima dimostrazione scientifica della relazione tra acido urico ed eventi cardiovascolari avvenne nel 1967 quando Kannel et al [12] valutarono questa associazione nello studio Framingham in ben 5127 soggetti e con un follow-up di 12 anni individuando un aumentato rischio di infarto. Da questo primo studio molti altri ne sono stati pubblicati con la maggioranza degli stessi a favore della presenza di un'associazione ma anche alcuni studi contrari [13-15].

In particolare è stata individuata un'associazione con la mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiovascolare ma anche con i singoli eventi cardiovascolari in particolare infarto miocardico, stroke e scompenso cardiaco [16-27].

Tra gli studi contrari ricordiamo una successiva analisi sempre del Framingham che individuava l'associazione con la mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiovascolare e gli infarti solo nelle femmine. Tali riscontri però non resistevano all'analisi multivariata [13]. Inoltre anche l'edizione più recente dello studio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, III° edizione) [15] non individua nessuna associazione anche prima delle correzioni all'analisi multivariata.

Benché questi studi siano ugualmente importanti e non possano non essere tenuti in considerazione gli studi pubblicati sono principalmente a favore della presenza dell'associazione così come lo sono le meta-analisi sull'argomento [28]. In particolare in quella di Li et al. [28], che include 29 studi prospettici con un totale di 958.410 pazienti, dimostra un incremento del rischio di eventi coronarici di 1.13 [1.05–1.21] e mortalità cardiovascolare di 1.27 [1.16–1.39].

A complicare la lettura critica della letteratura oltre agli studi negativi vi è anche il fatto che alcuni articoli trovano un incremento del rischio solo per gli uomini [29, 30] ed altri solo per le donne [31]. Infine, in uno studio su ben 127.771 soggetti è stato individuato un rischio aumentato nei soggetti con iperuricemia (HR 1.13 [1.06–1.21]) ma anche nei soggetti con valori di acido urico inferiori a 4 mg/dL (HR 1.16 [1.07–1.25]) [32]. Su entrambe le questioni (differenze di genere e incremento del rischio determinato dall'ipouricemia) ritorneremo con approfondimenti specifici più avanti in questo capitolo e nelle parti conclusive dell'introduzione.

Tutti questi studi sono studi di popolazione (prevenzione primaria) mentre affronteremo dopo il capitolo dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica (prevenzione secondaria).



Quali possano essere i meccanismi alla base della relazione tra acido urico ed eventi cardiovascolari non è ancora definitivamente chiaro ed essi agiscono sicuramente a molteplici livelli.

- 1) Incremento dello stress ossidativo: come già visto, le due reazioni finali che determinano la conversione dell'ipoxantina in xantina e da qui ad acido urico sono determinate dall'enzima xantina ossidasi [33]. Durante la reazione vengono generati anioni superossidi ad incrementare dunque lo stress ossidativo, ben noto fattore di rischio aterosclerotico [34]. Inoltre la xantina ossidasi è in grado di generare superossido e stress ossidativo anche attraverso l'attività ossidativa del NADH ed anche attraverso la sua attività di riduzione del nitrato [35]. Essa riveste dunque un ruolo molto importante nello stress ossidativo ed il suo ruolo (al di là dell'acido urico) risulta essere molto importante per se nello sviluppo della patologia cardiovascolare.
- 2) Sviluppo di ipertensione arteriosa: dopo alcune evidenze cross-sectional di associazione tra acido urico e ipertensione e pre-ipertensione [36, 37] alcuni studi longitudinali hanno permesso di evidenziare anche come l'urato sia relato allo sviluppo futuro di ipertensione [38-41]. I meccanismi molecolari possibile spiegazione dello sviluppo di ipertensione sono l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone [42], la riduzione del rilascio di ossido nitrico con relativo incremento di disfunzione endoteliale [43, 44] ed infine il rilascio di citokine proinfiammatorie ben note per essere relate all'ipertensione (IL-6 e TNF-11) stimulate dall'iperuricemia [45].
- 3) Sviluppo di Sindrome Metabolica (SM): molti sono gli studi che hanno indagato le relazioni tra acido urico e sindrome metabolica o le sue singole componenti e particolarmente con il Diabete Mellito (DM). La maggior parte degli studi pubblicati sono concordi nel trovare una relazione che dovrebbe passare attraverso l'insulino-

resistenza in grado di spiegare l'associazione sia con il DM [46, 47] che con la SM [48-51]. Uno dei passaggi alla base dell'insulino-resistenza è la deaminazione dell'adenosina monofosfato che determinerebbe incremento dell'accumulo di grasso alla base appunto dell'iperinsulinemia. L'acido urico è stato sperimentalmente implicato in questo processo di deaminazione e potrebbe dunque essere alla base dell'insulino-resistenza [52, 53]. Inoltre l'acido urico blocca il rilascio insulino mediato dell'ossido-nitrico ed incrementa lo stress ossidativo nelle B-cellule pancreatiche [54].

4) Danneggiamento renale: l'acido urico è in grado di determinare danno d'organo renale depositandosi a livello dei tubuli renali in corso di iperuricosuria con formazione di cristalli [55]. Inoltre lo stress ossidativo a livello renale determina infiammazione tubulo-interstiziale con arteriopatia dell'arteriola afferente ed iperplasia ed ipertrofia della tonaca muscolare [56-58]. Tutte queste alterazioni anatomico-patologiche sono state poi relate alla riduzione della filtrazione glomerulare spiegando l'associazione tra acido urico e danno d'organo renale.

5) Sviluppo di danno d'organo cardiaco e vascolare: questo argomento sarà trattato nel capitolo 2.

A complicare il quadro alcune delle relazioni sino ad ora viste risultano essere bidirezionali in particolare per quanto riguarda la sindrome metabolica ed il danno renale.

Come già visto la chiave della sindrome metabolica è l'insulino-resistenza. Questa, oltre a essere determinata dall'acido urico, può a sua volta determinarne un incremento. Infatti l'iperinsulinemia determina una riduzione dell'escrezione renale di acido urico ed in questo modo un suo incremento plasmatico [59].

Un altro fattore confondente in questa relazione è che una dieta ad alto contenuto purinico e lipidico è in grado di determinare incremento dell'acido urico ma contemporaneamente può essere alla base di per sé dell'insulino-resistenza [60, 61]. La maggior parte degli

studi non determina nessuna correzione per i fattori dietetici e questo rappresenta dunque un altro importante fattore confondente.

Infine anche la relazione con il danno d'organo renale è sicuramente bidirezionale. Infatti la perdita di funzione renale determina una riduzione della capacità di escrezione dell'urato con un incremento dei suoi livelli plasmatici [62].

La possibile bidirezionalità di queste relazioni così come il fatto che tali dati sono spesso ottenuti da studi cross-sectional (quindi non in grado di dirimere il problema della direzionalità) lascia ancora oggi dubbi sul fatto che l'acido urico possa essere a tutti gli effetti considerato un determinante di malattia e non un semplice marcatore della disfunzione metabolica.

Prima di passare al successivo capitolo ritorniamo sulla questione delle differenze di genere. Infatti come vedremo oltre all'evidenza di differenze riguardo alla mortalità e agli eventi CV ne sono state individuate anche per quanto riguarda il danno d'organo cardiovascolare.

Prima di tutto è stata rilevata una differenza nella prevalenza dell'iperuricemia tra i soggetti di sesso maschile e quelli di sesso femminile con una maggior prevalenza nei primi in alcuni studi e l'opposto in altri. In una popolazione di 8000 pazienti ipertesi proveniente dall'Europa dell'est [5] la prevalenza è risultata essere del 28% nelle femmine e del 23.5% nei maschi. Anche in uno studio italiano [3] questa differenza era a favore del sesso femminile (15.2% vs 12.8) con rilievo opposto nei Giapponesi (5.3 vs 31.9%) [4].

Le differenze tra genere possono avere molte spiegazioni. Sembrerebbe che l'acido urico sia maggiormente relato ai classici fattori di rischio cardiovascolare (ed in particolare ad insuline-resistenza, diabete, ipertensione e SM) nel sesso femminile [63-65] e questo potrebbe dunque determinare un più spiccato incremento del rischio. Inoltre esistono differenze nella regolazione dei geni implicati nel metabolismo dell'acido urico tra maschi e

femmine [66]. Infine è stato anche riportato un effetto protettivo ormonale, fino all'età della menopausa, nel sesso femminile [67].

### 3 – Acido urico e danno d'organo cardiovascolare

Uno dei meccanismi ipotizzati attraverso cui l'acido urico sarebbe in grado di determinare eventi cardiovascolari e quello dello sviluppo del danno d'organo. Vedremo ora le principali evidenze sui differenti danni d'organo cardiovascolare occupandoci di Ipertrofia Ventricolare Sinistra (IVS), rigidità aortica (valutata come Pulse Wave Velocity – PWV) e danno strutturale carotideo sia subclinico (Intima Media Thickness – IMT) che clinico (placche carotidee). Ricordiamo brevemente come tutti questi marcatori siano stati associati ad un incremento degli eventi cardiovascolari e della mortalità cardiovascolare [68-70]. Se dunque l'acido urico fosse in grado di agire direttamente a livello della struttura di questi organi determinando insorgenza di danno questo rappresenterebbe una possibile spiegazione del rischio aumentato di eventi cardiovascolari connesso all'iperuricemia.

La valutazione delle possibili associazioni dei danni d'organo con l'acido urico è avvenuta sia nella popolazione generale che in coorti di pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa principalmente). Inoltre, come già prima accennato, sono spesso presenti differenze di genere di cui abbiamo già in parte parlato.

#### **Ipertrofia ventricolare sinistra**

La valutazione della relazione tra acido urico ed IVS è avvenuta sia tramite elettrocardiogramma che ecocardiogramma, ci concentreremo su questi ultimi vista la maggior sensibilità e riproducibilità di tale metodica.

Partendo dalla popolazione generale abbiamo a disposizione solo 4 studi dei quali tre cross-sectional [71-73] ed 1 prospettico [74]. Dei 3 cross sectional due individuano l'associazione significativa in entrambi i sessi mentre l'ultimo solo nei maschi. Di questi studi ci preme citare l'ultimo uscito che è anche il più numeroso (17913 soggetti) e nel quale l'associazione alla multivariata determina un OR di 1.301 (95% CI:1.064-1.591, p =

0.01) [73]. L'unico studio prospettico disponibile sulla popolazione dello studio PAMELA ci individua inoltre la capacità dei valori di acido urico di predire il successivo sviluppo di IVS. Nei pazienti ipertesi abbiamo invece a disposizione 7 studi cross-sectional di cui alcuni studi hanno riportato un'associazione positiva solo negli uomini [74,75], altri solo nelle donne [76, 77]. Altri ancora hanno fallito nel tentativo di individuare un'associazione indipendente fra acido urico e IVS [78-81].

In uno degli studi contrari Cuspidi et al. [79] individuano l'assenza di un'associazione indipendente fra acido urico e IVS ma anche di danno d'organo a livello vascolare e renale in 580 soggetti affetti da ipertensione. Citiamo in particolare questo studio poiché anche noi abbiamo ottenuto risultati analoghi nell'ambito degli studi condotti durante il dottorato e dei quali parleremo in un successivo capitolo.

Nell'evidenza di differenti associazioni nelle femmine e nei maschi riportiamo qui il già citato studio che mette in relazione questa associazione con lo stato menopausale. Infatti è stato dimostrato che l'acido urico è associato a IVS solo nel periodo post-menopausale confermando l'importanza ormonale nel controllo del metabolismo dell'acido urico [67]. Un riassunto delle principali evidenze in letteratura è presentato in tabella 1.

I meccanismi patogenetici alla base di questa associazione corrispondono in parte a quanto già sopra citato. Sicuramente l'incremento dello stress ossidativo a livello dei cardiomiociti e l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone hanno un ruolo fondamentale [82]. Inoltre studi in vitro riportano la capacità dell'acido urico di promuovere la proliferazione dei cardiomiociti attraverso mediatori dell'infiammazione quali il TNF- $\alpha$  e protein-chinasi mitogenetiche [83, 84].

## **Danno d'organo carotideo: spessore mio-intimale e placche carotidee**

I dati a proposito di questi due marcatori di danno d'organo vascolare sono presenti in minor numero rispetto all'IVS e alla PWV (tabella 2). Per quanto riguarda il danno subclinico (IMT) sono stati pubblicati 7 studi su pazienti ipertesi. Tre di questi non evidenzino la presenza di associazioni [79, 85, 86] mentre in 4 casi [87-90] l'associazione viene riscontrata e resiste anche alle analisi multivariate. In particolare citiamo l'ultimo studio pubblicato sull'argomento nel 2019 [90] che è anche il più numeroso e nel quale l'associazione è presente anche dopo la correzione per tutti i fattori di rischio cardiovascolare.

Invece i tre studi sulla popolazione generale sembra non confermare tale associazione [91-93]. Una ulteriore complicazione nell'interpretazione relativa agli studi sull'IMT risiede nella grande eterogeneità dei protocolli utilizzati [94]. Infatti è possibile effettuare la misurazione a livello della carotide comune, dell'interna o dell'esterna, sulla parete prossimale o distale e tutti i valori ottenuti possono essere utilizzati separatamente o effettuate differenti tipi di medie. Inoltre alcuni studi utilizzano protocolli di misurazione manuale ed altri protocolli semi-automatici con strumenti di edge-detection. Questi sono sicuramente più sensibili e meno operatori dipendente e l'ultimo studio citato utilizzava proprio uno di questi software come ulteriore punto di forza.

Per quanto riguarda invece l'associazione con le placche aterosclerotiche carotidee questa potrebbe sicuramente spiegare l'aumentato rischio di stroke. Ad oggi non sono però molti gli studi che si sono concentrati su questa analisi (tabella 3). Abbiamo in totale uno studio nei pazienti con stroke nei quali l'associazione è confermata [95] e 3 studi sulla popolazione generale che invece ci forniscono risultati più eterogenei con uno studio a favore [96], uno contrario [92] ed uno che individua l'associazione solo nei maschi [97].

Le basi fisiopatologiche relative alle alterazioni strutturali a livello carotideo determinate dall'acido urico risiedono innanzitutto nel suo deposito a livello delle placche aterosclerotiche nelle quali viene anche individuata anche un'iperattivazione della xantina-ossidasi [98]. Localmente l'acido urico è in grado di stimolare la produzione di chemochine e fattori pro-infiammatori [99] e di determinare iperplasia delle cellule muscolari lisce [100]. L'acido urico sarebbe anche in grado di determinare una maggior vulnerabilità della placca. Questo è stato dimostrato in 3 studi [101-103] ed i meccanismi alla base sono una maggior attivazione infiammatoria e la capacità dell'acido urico di determinare attivazione piastrinica [104].

### **Arterial Stiffness**

Nel campo dell'arterial stiffness (valutata come PWV) ci siamo concentrati durante il dottorato producendo tre lavori specifici ed una meta-analisi dei dati disponibili in letteratura. Di questo tratteremo specificatamente nel capitolo relativo agli studi effettuati dal nostro gruppo di ricerca mentre ora valuteremo quanto già presente in letteratura. Faremo in particolare riferimento agli studi effettuati con la metodica carotido-femorale in quanto riconosciuta come gold-standard nella valutazione della stiffness arteriosa [70].

Negli studi in cui viene valutata la popolazione generale i risultati sono abbastanza eterogenei con studi a favore e contrari e, come abbiamo già visto, studi in cui l'associazione è dimostrata solo negli uomini ed altri in cui lo è solo nelle donne (tabella 4) [105-113].

Nei pazienti ipertesi invece i risultati sembrerebbero maggiormente a favore dell'assenza di un'associazione con l'evidenza di un unico studio a favore [114] e gli altri contrari [115-116].



Sono disponibili solo due studi longitudinali sulla popolazione generale con l'utilizzo della PWV carotido-femorale. In uno viene individuata un'associazione tra acido urico ed incremento della PWV ( $\Delta$ PWV) solo nei maschi [117] mentre nell'altro non vi sono associazioni significative [118].

Nella parte relativi agli studi condotti durante il dottorato faremo una miglior analisi dei risultati complessivi anche alla luce della meta-analisi sull'argomento da noi effettuata.

Ancora una volta sarebbero implicate l'attivazione di pathway locali pro-infiammatori, lo stress ossidativo e l'attivazione del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone che in questo caso sarebbero in grado di determinare disfunzione endoteliale e dunque di innescare le reazioni iniziali in grado di condurre allo sviluppo della rigidità arteriosa [119].

Reference	Tipo studio	Numerosità	Popolazione	Analisi Univariata	Analisi Multivariata
Cuspidi C. 2007	Cross-sectional	580	Ipertesi	WP $r=0.18$ ; $p<0.001$	OR=0.97; $p=NS$
				M $r=0.09$ ; $p<0,04$	n.d.
				F $r=0.05$ ; $p=NS$	/
Tsioufis C. 2005	Cross-sectional	842	Ipertesi	WP $r= n.d.$ ; $p=NS$	$\beta=0.04$ ; $p=NS$
Kurata A. 2005	Cross-sectional	160	Ipertesi M $r=0.371$ ; $p<0.001$	$\beta=0.359$ ; $p<0.001$	
				F $r=0.151$ ; $p=NS$	$\beta=0.059$ ; $p=NS$
Matsumura K. 2006	Cross-sectional	70	Ipertesi	WP $r=0.29$ ; $p=0.013$	$\beta=0.096$ ; $p=0.033$
				M $r=0.072$ ; $p=NS$ $\beta=0.069$ ; $p=NS$	
				F $r=0.349$ ; $p=0.037$	$\beta=0.159$ ; $P=0.027$
Mulè G. 2013	Cross-sectional	534	Ipertesi	WP $r=0.074$ ; $p=NS$	/
				M $r=-0.042$ ; $p=NS$	/
Catena C 2014	Cross-sectional	367	Ipertesi	M $r=0.147$ ; $p=0.041$	$\beta=0.021$ ; $p=NS$
				$\beta=0.240$ ; $p=0.027$	
Viazzi F. 2005	Cross-sectional	425 Ipertesi	WP $r=0.17$ ; $p=0.002$	RR=1.75; $p=0.03$	
				F $r=0.19$ ; $p=0.04$	n.d.
Yoshimura A. 2014	Cross-sectional	1943	Generale	M $r=0.124$ ; $p<0.001$	$\beta=1.99$ ; $p=0.003$
				$p= NS$	
Yamauchi Y. 2017	Retrospektivo	738	Generale M $r= n.d.$ ; $p<0.001$	$\beta=0.14$ ; $p<0.001$	
				F $r=0.24$ ; $p<0.001$	$\beta=0.17$ ; $p=0.045$
Liu CW. 2019	Retrospektivo	17913	Generale	OR: 1.626, $p<0.001$	OR:1.301; $p=0.01$
Cuspidi C. 2017	Prospettico (10 anni)	960	Generale	WP OR=1.6; $p<0.01$	OR=1.9; $p=0.01$

**Tabella 1:** Riassunto degli studi sull'associazione acido urico ed IVS.

WP = Popolazione totale; M = Maschi; F = Femmine; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; NS = non significativo; n.d.= dato non disponibile.

Reference	Tipo studio	Numerosità	Popolazione	Analisi univariata	Analisi multivariata
Cipolli J. 2012	Cross-sectional	336	Ipertesi	M r=0.01; p=NS	/
				F r=0.10; p=NS	
Cuspidi C. 2007	Cross-sectional	580	Ipertesi	WP r=0.09; p=0.02	OR=1.01; p=NS
				M r=0.05; p=NS	
				F r=0.02; p=NS	
Gomèz-Marcos M. 2013	Cross-sectional	366	Ipertesi	WP r=0.10; p=NS	/
				M r=-0.04; p=NS	
				F r=0.16; p=NS	
Mutluay R. 2012	Cross-sectional	67	Ipertesi r=0.31; p=0.02	$\beta$ =-0.87; p=0.02	
Viazzi F. 2005	Cross-sectional	425	Ipertesi	/	RR=1.75; p=0.03
Cicero A. 2014	Cross-sectional	619	Ipertesi	r=0.2; p<0.01	$\beta$ =0.073; p<0.001
/ 5568Generale Antonini- Canterin F. 2019	Cross-sectional	698	Ipertesi	r=0.225; p<0.001	n.d.
Cross-sectional  Bae JS. 2013				F $\beta$ =0.25; p=0.08	
				M r=0.15; p=0.001	

**Tabella 2:** Riassunto degli studi sull'associazione acido urico ed IMT.

WP = Popolazione totale; M = Maschi; F = Femmine; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; NS = non significativo; n.d.= dato non disponibile.

Reference	Tipo studio	Numerosità	Popolazione	Analisi univariata	Analisi multivariata
564 General en.d. OR=1.37; p=0.012 Kumral E. 2014	Cross-sectional	406	Stroke	r=0.124; p<0.01	n.d.
Oikonem M. 2012 Cross-sectional	Cross-sectional	1985	Generale	M r=0.01; p=0.79	/
Feng L. 2018				F r=-0.01; p=0.73 n.d.	

**Tabella 3:** Riassunto degli studi sull'associazione acido urico e placche carotidee.

WP = Popolazione totale; M = Maschi; F = Femmine; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; NS = non significativo; n.d.= dato non disponibile.

Reference	Tipo studio	Numerosità	Popolazione	Analisi univariata	Analisi multivariata
Cicero A. 2014	Cross-sectional	619	Generale	WP $r=0.1$ ; $p<0.01$	$\beta$ = n.d.; $p=NS$
Mulè G. 2014	Cross-sectional	222	Ipertesi	WP $r=0.24$ ; $p<0.001$	$\beta$ = 0.07; $p=NS$
				M $r=0.28$ ; $p=0.001$	
				F $r=0.36$ ; $p=0.001$	
Gomèz-Marcos M. 2013	Cross-sectional	366	Generale	WP $r=0.14$ ; $p<0.01$	$\beta=0.03$ ; $p=NS$
				$\beta=-0.01$ ; $p=NS$	
				F $r=0.28$ ; $p<0.01$	$\beta=0.18$ ; $p=NS$
Vlachopoulos C, 2011	Cross-sectional	1225	Ipertesi	WP $r=0.22$ ; $p<0.01$	$\beta=0.169$ ; $p<0.01$
				M $r=0.20$ ; $p<0.01$	$\beta=0.120$ ; $p<0.01$
				$\beta=0.184$ ; $p<0.01$	
Cross-sectional Bian PD. 2012				M $r=0.072$ ; $p<0.05$	$P=NS$
				F $r=0.20$ ; $p<0.001$	$\beta =0.104$ ; $p=0.02$
				M $r=0.089$ ; $p=0.01$	$\beta =0.06$ ; $p=0.01$
			F $r=0.073$ ; $p=0.01$ $\beta =0.04$ $p=0.1$	$r=0.165$ ; $p=0.009$	$\beta =n.d$ ; $p=NS$
Chen X. 2010	Cross-sectional	940	Generale	WP $r=0.45$ ; $p<0.01$	$\beta=0.16$ ; $p=0.002$
				M $r=0.35$ ; $p<0.01$	$\beta=0,15$ ; $p=0.02$
				F $r=0.96$ ; $p<0.01$	
				$\beta=0.04$ ; $p=NS$	
				WP $r=0.09$ ; $p<0.001$	$\beta=0.06$ ; $p<0.001$
Park SP. 2012	Cross-sectional	9555	Generale	F $r=0.22$ ; $p=0.001$	$\beta=0.129$ ; $p<0.001$

**Tabella 4:** Riassunto degli studi sull'associazione acido urico e PWV carotido-femorale.

WP = Popolazione totale; M = Maschi; F = Femmine; NS = non significativo; n.d.= dato non disponibile.

#### 4 – Acido urico e cardiopatia ischemica cronica

Come abbiamo visto sicuramente l'acido urico è significativamente associato alla mortalità cardiovascolare ed agli eventi cardiovascolari. Il suo ruolo nell'ambito degli studi di popolazione (e dunque di prevenzione primaria) è stato valutato nel primo capitolo mentre ora affronteremo il ruolo nell'acido urico nei pazienti con cardiopatia ischemica. In questo gruppo di soggetti è necessario affrontare l'argomento relativo alla correlazione dell'acido urico con l'entità della coronaropatia e con il suo valore prognostico nella cardiopatia ischemica cronica ed acuta.

Riguardo al primo argomento la maggior parte degli studi evidenzia come l'acido urico correla con la gravità della malattia coronarica sia essa espressa come numero di vasi interessati [120-123] o con score specifici come il Gensini [124-127] o il Syntax [128-133].

Naturalmente vi sono anche alcuni studi che non individuano questa stessa associazione [134-136]. Probabilmente differenze nella selezione della popolazione (pazienti di nuova diagnosi versus pazienti con coronaropatia già trattata in precedenza) e metodologiche nella valutazione della coronaropatia (che ricordiamo essere in un certo grado operatore dipendente) e negli score utilizzati per valutarla potrebbero essere alla base di queste differenze.

Revisionando la letteratura criticamente infatti vediamo come i pochi studi negativi abbiano valutato la coronaropatia solo in termine di numero di vasi interessati e senza valutare score più sensibili [134, 135] oppure la numerosità non era probabilmente sufficiente a rispondere al quesito specifico [136]. In uno studio di un gruppo italiano [137] non è stata riscontrata alcuna associazione con il grado di coronaropatia. L'alta prevalenza di pazienti diabetici in questo studio (30%) potrebbe aver inficiato le analisi relative a questa associazione. Infatti in una successiva analisi effettuata dallo stesso gruppo in modo specifico sui pazienti diabetici [138] viene confermata l'assenza di correlazione con

l'estensione della coronaropatia. Vogliamo a questo punto introdurre un concetto che riprenderemo successivamente ovvero il possibile "oscuramento" da parte di forti fattori di rischio cardiovascolare rispetto ad altri meno forti. Il DM rappresenta sicuramente un importante fattore di rischio cardiovascolare ed in questo gruppo di pazienti la presenza o meno di un'iperuricemia potrebbe non apportare ulteriori modifiche al profilo di rischio complessivo. Torneremo sulla questione quando parleremo della nostra esperienza nell'ambito del dottorato relativa ai pazienti ipertesi ed al danno d'organo subclinico.

Anche in questo caso resta aperta la questione delle influenze del genere sull'associazione acido urico-coronaropatia. Solo due studi hanno effettuato un'analisi separata nei maschi e nelle femmine riscontrando l'associazione solo in queste ultime [130, 139]. In un altro caso è stata invece valutata solo una popolazione di femmine non in menopausa confermando in questo campione la presenza di associazione tra urato e gravità della coronaropatia [140]. Nei primi due studi il campione era adeguato per numero complessivo (1116 e 3250 pazienti) e per percentuale di femmine (50 e 30% rispettivamente) ma la presenza di alcuni fattori confondenti potrebbe spiegare il riscontro di tali differenze (oltre ai già citati fattori nei precedenti capitoli). Le femmine vengono tendenzialmente diagnosticate più tardivamente rispetto agli uomini per la presenza di sintomi atipici e di un rischio cardiovascolare complessivo ritenuto più basso [141], inoltre vi sono disparità di genere nel controllo dei fattori di rischio e della cardiopatia ischemica [142].

Pochi sono i dati invece relativi ad altre specifiche caratteristiche della coronaropatia come l'associazione tra acido urico e coronaropatia ectasiante (con un risultato positivo ed uno negativo [143, 144], minor formazione di circolo collaterali [145-147] ed un aumentato rischio di chiusura di graft venosi post intervento di By-Pass Aorto-Coronarico (BPAC) [148].

Le basi fisiopatologiche dell'associazione tra acido urico e coronaropatia risiedono innanzitutto nella disfunzione endoteliale da esso provocata [149] che sappiamo bene essere alla base delle prime fasi del processo aterosclerotico. Inoltre l'infiammazione e lo stress ossidativo (entrambe aumentate in presenza di elevati livelli di acido urico) sono anch'esse fasi importanti nella formazione e nella crescita della placca.

Per quanto riguarda la prognosi i dati ottenuti nella popolazione generale sono stati confermati anche nei soggetti con cardiopatia ischemica cronica. Come ci dicono le relative linee guida [150] fin dalle prime pagine la sua definizione non è univoca e possono esserci delle difficoltà nell'individuazione dei pazienti da includere. Negli studi analizzati questa era sostanzialmente definita come la presenza di una ateromasi coronarica confermata alla coronarografia. L'acido urico è in questo gruppo risultato essere determinante della mortalità per tutte le cause e cardiovascolare e dei futuri eventi cardiovascolari [151-156].



## 5 – Acido urico e cardiopatia ischemica acuta

Il ruolo dell'acido urico nella cardiopatia ischemica acuta (o Sindrome Coronarica Acuta – SCA) riveste particolare importanza ai fini di questa tesi costituendone il background teorico.

Ricordiamo innanzitutto come all'interno di questo gruppo eterogeneo vi siano 3 differenti entità ovvero l'infarto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e l'angina instabile. Partendo da questo alcuni dati sembrano evidenziare come l'acido urico incrementi progressivamente nei tre diversi tipi di sindrome coronarica acuta con valori progressivamente più alti dall'angina instabile, all'NSTEMI ed allo STEMI [125, 157].

Passando invece alla mortalità gli studi sono indiscutibilmente in accordo nell'individuare l'acido urico come determinante della mortalità per tutte le cause [157] e cardiovascolare [158] a lungo termine ma anche con degli eventi cardiovascolari non fatali [159] dopo SCA. Una recente meta-analisi conferma completamente questi dati con un overall RR di 1.86 (1.49-2.32) per la mortalità per tutte le cause e un RR di 1.74 (1.36-2.22) per la mortalità cardiovascolare [160].

Ci concentreremo ora invece sulla questione della mortalità intraospedaliera durante evento coronarico acuto che è proprio l'aspetto principale sulla quale verte lo studio alla base della presente tesi. Tutti gli studi ad oggi pubblicati confermano che l'acido urico è determinante di mortalità intraospedaliera per tutte le cause e cardiovascolare [159, 161-164]. Inoltre in alcuni casi sono state analizzate anche le complicanze intraospedaliere in termini di recidiva precoce di eventi coronarici o di altri eventi cardiovascolari non fatali (principalmente stroke) [165-167] ed anche in questo caso si evidenzia l'acido urico come predittore indipendente. Lo studio di Kaya MG e colleghi [166] ha effettuato un'ampia analisi di end-point interpretabili come segni di decorso intra-ospedaliero complicato oltre

alla pura mortalità. Sono stati valutati la presenza di Fibrillazione Atriale (FA) all'ingresso, l'utilizzo di contropulsatore aortico, un maggior tempo di degenza e la frequenza di sanguinamenti e l'acido urico è risultato essere predittore indipendente di tutti questi outcome.

Apriamo una piccola parentesi relativa alla questione del ruolo del genere nella quale individuiamo un unico studio che abbia effettuato un'analisi specifica senza individuare una sostanziale differenza tra maschi e femmine [161].

Inoltre molti studi hanno anche valutato le relazioni tra acido urico e presentazione con scompenso cardiaco nei pazienti con SCA. Questo è stato prevalentemente valutato come classe di Killip [159, 162, 165, 168, 169], ma anche come una ridotta Frazione d'Eiezione (FE) all'ingresso [163] ed in entrambi i casi l'urato ne è risultato predittore indipendente. Degli aspetti relativi alle correlazioni tra scompenso cardiaco, FE ed acido urico ci occuperemo specificatamente nel successivo capitolo.

Il correlato fisiopatologico relativo all'incremento della mortalità intra-ospedaliera determinato dall'urato può essere ipotizzato attraverso i seguenti meccanismi:

- 1) Aumento dello stress ossidativo: come ben sappiamo questo è determinato dalle ultime reazioni della xantina ossidasi. Indipendentemente dalla xantina ossidasi un incremento dello stress ossidativo in generale è stato correlato ad un incremento della reattività piastrinica [104, 170].
- 2) Iperglicemia: abbiamo già visto le correlazioni con l'insulino resistenza e l'iperglicemia dell'acido urico. Entrambe queste alterazioni metaboliche sono ben correlate al rischio di mortalità dell'infarto miocardico [171].
- 3) Dimensioni dell'infarto: un interessante studio di risonanza magnetica evidenzia una maggiore dimensione dell'infarto nei soggetti con iperuricemia [172].
- 4) Peggior coronaropatia: come visto nel capitolo precedente i pazienti con iperuricemia presentano una coronaropatia più complessa e quindi il rischio di un

maggior territorio coinvolto in caso di infarto o di una rivascolarizzazione incompleta. Inoltre, probabilmente sempre relato ad una peggior coronaropatia di partenza, vi è anche il riscontro di una peggior riuscita della rivascolarizzazione relativa alla culprit lesion con un'associazione indipendente con un flusso TIMI 0 post-procedurale [165, 167].

- 5) Spasmo coronarico: l'iperuricemia è stata associata all'evenienza di spasmo coronarico come possibile evento scatenante o complicante la SCA [173].
- 6) Maggior rischio di complicanze acute di placca e formazione di trombo completamente ostruente: come individuato da un recente studio con metodiche di imaging intravascolare [174].

Una importante questione è quella relativa alla direzionalità di questa relazione. Da un lato infatti i dati individuano sicuramente l'acido urico tra i determinanti indipendenti della mortalità non solo intra-ospedaliera ma anche a lungo termine. Dall'altra parte però la valutazione dell'acido urico in acuto potrebbe in realtà essere espressione di ipoperfusione tissutale. Essendo questa dipendente dallo stato di scompenso, una direzionalità inversa potrebbe spiegare anche la correlazione con la classe di Killip e con l'FE in ingresso così come con l'uso di contropulsatore aortico e di FA come ritmo d'ingresso. Ulteriori studi longitudinali sono necessari per dirimere questo punto.

## 6 – Acido urico e scompenso cardiaco

L'iperuricemia è stata associata ad un incremento del rischio di sviluppo di scompenso cardiaco in studi longitudinali [175-178] e nelle relative meta-analisi [179, 180]. Citiamo in particolare lo studio Framingham nel quale valori di acido urico > 6 mg/dL nelle donne e di 7 mg/dL negli uomini comportavano un Hazard Ratio di 2.1 (95% CI: 1.04-4.22) di sviluppo di scompenso cardiaco [175]. Tale riscontro è sicuramente vero per lo sviluppo di scompenso cardiaco a FE ridotta ma anche per quello a FE preservata [181]

Nei pazienti che invece già presentano scompenso cardiaco i livelli di acido urico sono stati associati alla sua gravità ecocardiografica (espressa in termini di FE [182]) e clinica (classe NYHA e capacità funzionale [183]). Inoltre in questi pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco cronico esso è stato anche associato ad una peggior prognosi in termini di mortalità per tutte le cause e cardiovascolare [180, 184].

Per quanto riguarda la funzione diastolica pochi studi hanno affrontato l'argomento. La maggior parte degli studi è concorde nell'evidenziare un'associazione tra la presenza di disfunzione diastolica e livelli di acido urico [185, 186, 187, 188]. In uno studio tale associazione veniva riscontrata solo nei pazienti con gotta nota e non in quelli che presentavano iperuricemia asintomatica [189] mentre quelli citati precedentemente si concentravano proprio su questi ultimi pazienti. L'unico studio che ha valutato l'interazione con il genere ha individuato una più forte correlazione nelle femmine [190].

I meccanismi fisiopatologici che potrebbero determinare l'incremento dell'acido urico in corso di scompenso cardiaco sono molteplici. L'ischemia relativa del cuore scompensato e l'ipoperfusione periferica sono in grado di determinare una upregolazione della xantina ossidasi [191, 192] con relativo incremento dei valori di acido urico. Per gli stessi motivi si viene a determinare un incremento della degradazione delle purine determinato da un incremento della morte cellulare (sia nel cuore che negli organi periferici ipoperfusi).

Questo è particolarmente vero nelle fasi più avanzate dello scompenso cardiaco nelle quali si associa anche la cachessia cardiaca [193]. Infine abbiamo già visto come l'insufficienza renale, copatologia molto frequente nello scompenso cardiaco, sia in grado di determinare una riduzione dell'escrezione dell'acido urico e dunque un suo incremento plasmatico.

Secondo questi dati dunque l'incremento dell'acido urico sembrerebbe essere solamente secondario alle alterazioni patologiche che si determinano in corso di scompenso cardiaco e non avere dunque un ruolo primario. Come vedremo nel capitolo relativo ai trial anche i dati di alcuni studi randomizzati puntano a favore del ruolo unicamente secondario dell'acido urico nello scompenso cardiaco. D'altra parte però i dati a favore di un'associazione con lo sviluppo futuro di scompenso cardiaco sembrerebbero ipotizzare un effetto primario per questo biomarcatore ma ulteriori studi sono necessari per dirimere questo specifico quesito.

## 7 – Acido urico e fibrillazione atriale

Le evidenze sull'associazione dell'acido urico con lo sviluppo di fibrillazione atriale sono molto minori rispetto agli altri argomenti finora trattati. Gli studi cross-sectional disponibili [194-196] e la relativa meta-analisi [197] dimostrano un'associazione indipendente tra livelli elevati di acido urico e prevalenza della fibrillazione atriale. Uno degli studi più importanti svolto su 285-882 soggetti evidenzia un rischio di 1.19 (95% CI: 1.14–1.24) negli uomini e di 1.44 (95% CI: 1.34–1.55 per le donne) [196].

I pochi studi longitudinali disponibili confermerebbero l'associazione evidenziando un incremento del rischio di sviluppo di fibrillazione atriale al crescere dei valori di acido urico [198-200].

Oltre al fatto che i livelli di acido urico si associano a fattori di rischio importanti nel determinare lo sviluppo di fibrillazione atriale (primo tra tutti l'ipertensione arteriosa) esistono anche evidenze di un'associazione indipendente con le dimensioni dell'atrio sinistro [198]. Inoltre l'acido urico sembrerebbe anche agire determinando un'interferenza con i canali del potassio riducendo la durata del potenziale d'azione dei cardiomiociti atriali ed in questo modo favorendo l'insorgenza della fibrillazione atriale [201].

## 8 – Problemi aperti: cut-off e terapia

Due sono le questioni ancora aperte in merito al ruolo dell'acido urico come determinante di eventi cardiovascolari ovvero il cut-off oltre il quale l'incremento del rischio diventa significativo e l'evidenza che una sua riduzione con terapia specifica determini a tutti gli effetti anche una riduzione del rischio. Quest'ultimo punto è particolarmente importante ed è oggi oggetto di trial alcuni dei quali recentemente pubblicati ed altri ancora in corso.

### **Cut-off**

In merito a questa prima problematica abbiamo già visto come i valori oggi maggiormente utilizzati come cut-off (6 mg/dL nelle donne e 7 mg/dL negli uomini) siano legati ai limiti di solubilità dell'acido urico e quindi, probabilmente, maggiormente importanti per la gotta piuttosto che per gli eventi cardiovascolari nei pazienti con iperuricemia asintomatica. Numerosi studi si sono occupati di ricercare il cut-off ideale nelle differenti condizioni cardiovascolari individuando sempre dei valori più bassi rispetto a quelli prima citati.

Per quanto riguarda gli studi di popolazione faremo riferimento ad alcuni articoli pubblicati molto recentemente [202, 203]. Entrambi questi articoli provengono dal gruppo di studio sull'acido urico della Società Italiana Ipertensione Arteriosa (SIIA) che ha raccolto dati di oltre 30.000 soggetti all'interno del progetto "Uric Acid Right for heArt Health" (URRAH) [204]. Da questo grande database sono state effettuate analisi separate per la mortalità per tutte le cause e per quella cardiovascolare e per la mortalità determinata da infarto miocardico.

Per la mortalità per tutte le cause è stato individuato un cut-off di 4.7 mg/dL come valore discriminante mentre per la mortalità cardiovascolare il cut-off migliore era di 5.6 mg/dL [202]. In entrambi i casi l'aggiunta dell'acido urico agli score di rischio cardiovascolare

determinava un incremento significativo dell'area sotto la curva con una riclassificazione del 33 e del 40% dei soggetti rispettivamente.

Per quanto riguarda l'analisi specifica relativa all'infarto miocardico sono stati riscontrati valori abbastanza simili. In particolare in questo caso è stata effettuata un'analisi in base al genere individuando un cut-off di 5.26 mg/dL per le donne e 5.49 mg/dL per gli uomini [203].

Nessun dato è disponibile per i pazienti con cardiopatia ischemica cronica mentre per quelli post-SCA un solo studio ha cercato di individuare il cut-off in grado di predire al meglio la mortalità intraospedaliera. Questo valore è risultato essere di 7.5 mg/dL con una sensibilità del 64% ed una specificità del 66% [162].

## **Terapia**

Ad oggi le terapie approvate per la riduzione dell'acido urico nei pazienti con artrite gottosa o nefropatia gottosa (che rappresentano ad oggi le uniche indicazioni ufficiali a tali terapie) sono l'allopurinolo, il febuxostat, il probenecid ed il lenisurad. Molte altre terapie sono ad oggi in studio [205] ma necessitano ancora di ulteriori studi prima di poter essere disponibili per i pazienti.

I primi due farmaci rientrano tra gli inibitori della xantina-ossidasi con il febuxostat che presenta una maggior efficacia inibente (e dunque una maggior riduzione dell'acido urico plasmatico) ed una piena selettività per la xantina-ossidasi. Al contrario l'allopurinolo presenta effetto inibente anche a livello di altri enzimi implicati nel metabolismo purinico. Il probenecid ed il lenisurad invece sono farmaci della classe degli uricosurici ed aumentano dunque l'escrezione urinaria di acido urico agendo sul trasportatore URAT1.

Molti sono gli studi preclinici o su outcome surrogati che si sono occupati di valutare se la riduzione dei livelli di acido urico attraverso una terapia specifica possa avere un effetto



protettivo a livello cardiovascolare mentre ancora pochi sono i dati provenienti da grandi trial con gli eventi cardiovascolari come outcome principale.

E' stato infatti individuato come la terapia con allopurinolo possa determinare una riduzione dei valori pressori [206] (e quindi di un'importante fattore di rischio cardiovascolare) e del danno d'organo subclinico costituendo dunque le basi fisiopatologiche anche alla riduzione degli eventi cardiovascolari. In particolare è stata individuata una riduzione dell'IMT e dell'LVMI [207, 208].

Inoltre molteplici studi osservazionali hanno individuato una riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con ipouricemizzanti [209-211]. Anche alcuni piccoli trial avevano dimostrato risultati simili con una riduzione degli eventi cardiovascolari nel follow-up a 2 anni di 113 pazienti con insufficienza renale cronica [212] e 100 pazienti dopo SCA [213] randomizzati ad allopurinolo versus placebo.

Tutti questi risultati preliminari devono però essere sottoposti alle prove dei trial clinici randomizzati in doppio cieco per essere sicuri che i fattori confondenti non siano alla base dei risultati riscontrati [214].

Tra i grandi trial già disponibili a marzo 2018 sono stati pubblicati i risultati del trial CARES (Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol inpatients with gout and cardiovascular comorbidities) nel quale 6190 pazienti con gotta e precedenti eventi cardiovascolari venivano randomizzati ad allopurinolo vs febuxostat [215]. Il risultato dello studio è stato l'evidenza di un maggior numero di eventi nei soggetti in terapia con febuxostat. Questi risultati hanno stupito molto ed a questo ha fatto seguito un warning delle varie agenzie nazionali del farmaco relativa all'uso di febuxostat nei pazienti con precedenti infarti.

Lo studio presenta però importanti bias, innanzitutto l'assenza di un gruppo di controllo non permette di concludere se sia allopurinolo che funzioni riducendo il rischio o se effettivamente febuxostat lo aumenti. Il secondo punto è relativo al fatto che più del 50%

dei pazienti discontinuava il farmaco entro il primo anno dall'arruolamento. Benché questo rate di discontinuazione del farmaco fosse sovrapponibile tra i due gruppi nessuna informazione viene fornita su quali siano state le terapie successive. Infatti si trattava di paziente sintomatici per gotta ed è dunque verosimile che sia stato comunque prescritto un farmaco (passaggio da allopurinolo a febuxostat e viceversa oppure introduzione di uricosurico). Allo stesso modo, benché venga descritta la percentuale di pazienti in terapia anti-ipertensiva, ipolipemizzante e anti-diabetica, non vengono fornite informazioni sugli specifici farmaci e sulle eventuali differenze tra i due gruppi che potrebbero essere alla base dell'eventuale differenza di eventi individuati.

In conclusione dunque questo studio non è ancora sufficiente per dimostrare la superiorità di uno dei due approcci nei pazienti con gotta e non tocca inoltre la questione dell'iperuricemia asintomatica.

Sempre per i pazienti con iperuricemia sintomatica è tutt'ora in corso il trial FAST (Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial) che sta confrontando allopurinolo vs febuxostat in pazienti senza precedenti eventi CV [216].

Nei pazienti con iperuricemia asintomatica è stato invece pubblicato il trial FREED (Febuxostat for cerebral and caRdiorenovascular events PrEvEntion StuDy) che confrontava, in 1070 pazienti con età > 65 anni, febuxostat vs allopurinolo a basso dosaggio individuando l'assenza di differenze in termini di eventi cardiovascolari e relative mortalità tra i due gruppi [217]. Il gruppo in terapia con febuxostat presentava invece una riduzione significativa degli eventi renali definiti come comparsa di microalbuminuria o sua progressione.

Nei pazienti senza gotta è inoltre attualmente in corso il trial ALL-HEART [218] che si propone di arruolare pazienti con cardiopatia ischemica cronica randomizzandoli ad allopurinolo vs placebo.

Mancano ad oggi invece trial in corso su pazienti con iperuricemia asintomatica e senza precedenti eventi cardiovascolari che potrebbero darci utili informazioni sull'efficacia della riduzione dell'acido urico in prevenzione primaria.

Nei pazienti con scompenso cardiaco, invece, l'utilizzo di allopurinolo si è associato al miglioramento di vari outcome surrogati con una miglior efficienza meccanica cardiaca [219], un miglioramento dell'FE [220] ed una riduzione dei peptide natriuretici [221]. Nonostante questi risultati preliminari i due trial ad oggi disponibili non hanno individuato alcun risultato positive. Infatti, nel trial OPT-CHF (Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure), su 405 pazienti randomizzati, dopo 6 mesi di terapia non si aveva nessuna variazione di mortalità o morbidity nonostante un significativo decremento dell'acido urico (2 mg/dL) [222]. Allo stesso modo nello studio EXACT-HF (Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients) su 253 pazienti randomizzati non vi è stata nessuna variazione dello stato clinico dopo 6 mesi di terapia [223].

Questo è assolutamente in linea con quanto esposto prima relativamente al verosimile ruolo solo secondario dell'acido urico nello scompenso cardiaco.

## 9 – Studi e pubblicazioni nel corso del dottorato

Nel corso del dottorato ci siamo confrontati con i vari argomenti fino ad ora trattati con diverse pubblicazioni e l'avvio di alcuni studi ancora in corso che riassumeremo in questa sezione brevemente.

- Ruolo dell'acido urico come predittore di danno d'organo cardiovascolare nei pazienti ipertesi (Maloberti A et al. Sex-related relationships between uric acid and target organ damage in hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(1):193-200): studio cross-sectional su una coorte storica di 762 pazienti ipertesi del centro ipertensione dell'ospedale san Gerardo di Monza. Sono stati valutati il danno d'organo cardiaco (massa ventricolare sinistra e funzione diastolica), vascolare (carotideo ed aortico valutato come PWV carotido-femorale) e renale (GFR ed albuminuria). Vista l'importanza, individuata dalle precedenti ricerche sul tema, del genere sono state effettuate analisi divise per maschi e femmine.

Come si evince dalla figura 1 è risultata evidente la presenza di un GFR e di un E/A ratio peggiore nei maschi che nelle femmine nei pazienti iperuricemici. Nelle femmine iperuricemiche è inoltre risultato la presenza di un IMT e di un LVMI mentre nessuna differenza è stata osservata per albuminuria e PWV in nessuno dei due sessi.

Alle analisi univariate si è evinta la presenza di correlazioni significative tra tutti i danni d'organo e l'acido urico (tranne che per la PWV). Dopo la correzione alla multivariata per i classici fattori di rischio cardiovascolare) l'acido urico è rimasto predittore significativo solo del danno d'organo renale (GFR).

- Ruolo dell'acido urico come predittore di progressione dell'arterial stiffness (Maloberti A et al. Pulse wave velocity progression over a medium-term follow-up in hypertensives:

Focus on uric acid. J Clin Hypertens (Greenwich). 2019;21(7):975-983): della medesima coorte avevamo a disposizione il dato di PWV ottenuto dopo una mediana di 3.8 anni di follow-up. Abbiamo dunque eseguito uno studio longitudinale concentrandosi solo sulla PWV nei 422 pazienti che disponevano del follow-up.

In figura 2 vediamo come i pazienti iperuricemici presentavano valori di PWV significativamente più alta (confermato poi solo nelle donne) mentre non vi era nessuna differenza per il  $\Delta$ PWV (PWV al follow-up – PWV basale).

Benchè alle analisi univariate sia stata evidenziata una correlazione significativa tra l'urato ed il  $\Delta$ PWV in tutta la popolazione e nelle femmine questa veniva poi persa alle analisi aggiustate per età, pressione arteriosa (e suo delta durante il follow-up) e PWV basale.

- Ruolo dell'acido urico come predittore di danno d'organo cardiovascolare in soggetti senza patologia cardiovascolare o renale nota (analisi statistica completata, paper in fase di stesura): su una popolazione di 379 soggetti senza fattori di rischio né patologia cardiovascolare o renale nota abbiamo eseguito una valutazione simile a quanto fatto nei pazienti ipertesi. Sono stati analizzati i dati di un'altra coorte storica composta da pazienti donatori di sangue presso l'Ospedale San Gerardo di Monza e l'ospedale di Desio. Questa popolazione è molto particolare in quanto estremamente selezionata per il suo livello di salute e per il basso rischio cardiovascolare (nessun iperteso, nessun diabetico, nessun precedente evento cardiovascolare, nessuna terapia cardiovascolare). Valutando nuovamente il danno d'organo subclinico cardiaco, vascolare e renale si è visto come, nonostante la presenza di correlazioni all'analisi univariata, alla multivariata solo il danno d'organo renale sia realmente determinato dall'urato (figura 3).

- Meta-analisi sugli effetti dell'acido urico come possibile predittore di PWV (inviato a Hypertension Research, in fase di revisione): per rendere più completa la nostra

esperienza in merito alle relazioni tra acido urico ed arterial stiffness abbiamo effettuato una meta-analisi degli studi cross-sectional presenti in letteratura sull'argomento. Abbiamo valutato sia la PWV carotido-femorale (in quanto gold-standard) che brachial-ankle (in quanto molto utilizzato particolarmente in Giappone). Dei 692 studi screenati, 24 sono stati utilizzati per la meta-analisi di cui 19 per la popolazione generale (7 per la PWV carotido-femorale e 12 per la brachial-ankle) e 5 per i pazienti ipertesi. Dalla meta-analisi si evince come entrambe siano ben correlate all'acido urico alle analisi multivariate relative alla popolazione generale (figura 4) mentre lo stesso non avviene nei pazienti ipertesi. Qui i dati non sono stati meta-analizzati in quanto erano presenti solo 4 studi per la PWV carotido-femorale e solo 1 per la PWV brachial-ankle. Tranne un singolo studio che individua la presenza di un'associazione significativa tutti gli altri studi pubblicati sono negativi.

- Rapporti dell'acido urico con le variabili metaboliche in pazienti ipertesi (Redon P, Maloberti A et al. Gender-related differences in serum uric acid in treated hypertensive patients from central and east European countries: findings from the Blood Pressure control rate and Cardiovascular Risk profile study. *J Hypertens.* 2018; 37(2):380-388): in questo paper sono stati rianalizzati i dati dello studio BP-CARE effettuato su 8000 pazienti nei paesi dell'Europa centrale ed orientale. Anche in questo caso sono stati evidenziati risultati simili ai precedenti. In particolare l'urato dimostrava correlazioni significative con le variabili valutate (sindrome metabolica, pressione arteriosa non controllata, diabete mellito, rischio cardiovascolare elevato, politerapia anti-ipertensiva ed insufficienza renale cronica) all'analisi univariata (figura 5) mentre alla multivariata restava unicamente predittore della presenza di insufficienza renale cronica. Le analisi sono state effettuate sia sulla popolazione totale che divisa per genere ottenendo i medesimi risultati.

- Ruolo dell'acido urico come determinante di coronaropatia in pazienti con cardiopatia ischemica cronica (in corso analisi statistica): sono stati raccolti i dati di 300 soggetti ricoverati presso il reparto di cardiologia 4 dell'ospedale Niguarda con diagnosi di cardiopatia ischemica cronica. Da una prima analisi parziale l'acido urico non sembrerebbe essere correlato con la severità della coronaropatia. È stata appena conclusa la revisione di tutte le immagini coronarografiche per ottenere il punteggio syntax e saranno a breve effettuate le analisi relative a questo punteggio.

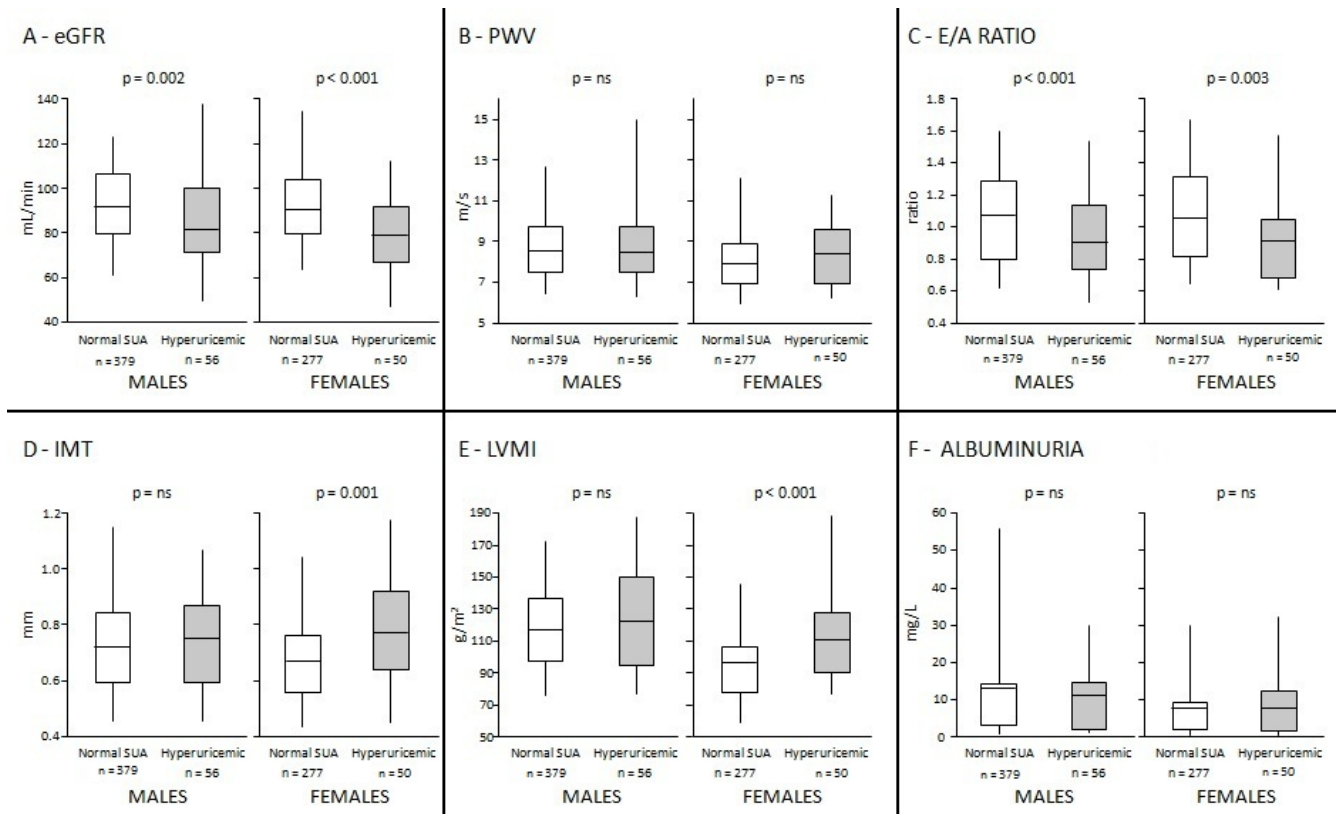


Figura 1: Danno d'organo cardiaco, vascolare e renale nei pazienti ipertesi divisi in iperuricemici e non.

Tratto da: Maloberti A et al. Sex-related relationships between uric acid and target organ damage in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(1):193.



FIGURE 1

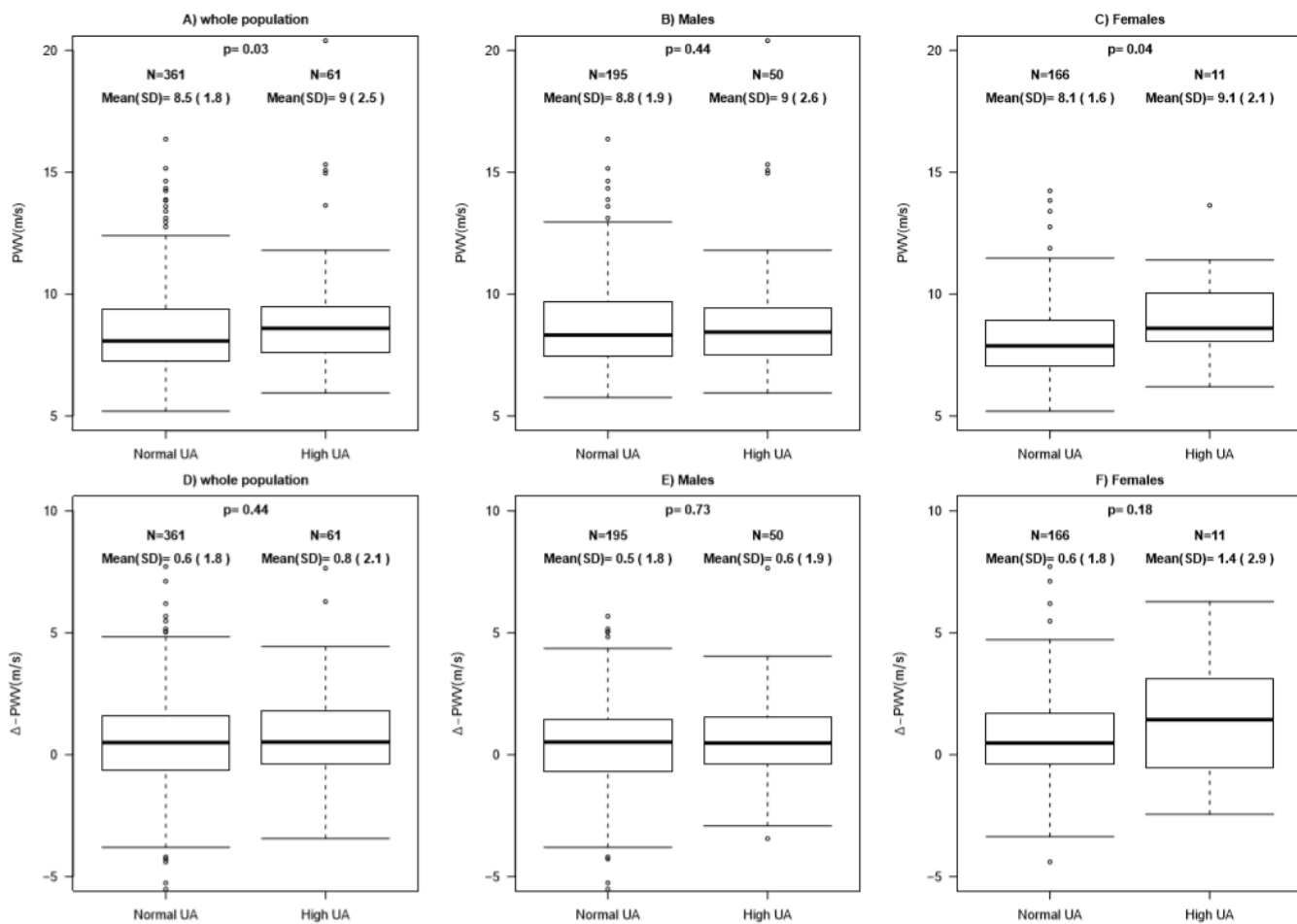


Figura 2: PWV e  $\Delta$ PWV nei pazienti iperuricemici e non in tutta la popolazione e divisa per genere.

Tratto da: Maloberti A et al. Pulse wave velocity progression over a medium-term follow-up in hypertensives: Focus on uric acid. J Clin Hypertens (Greenwich). 2019;21(7):975-983

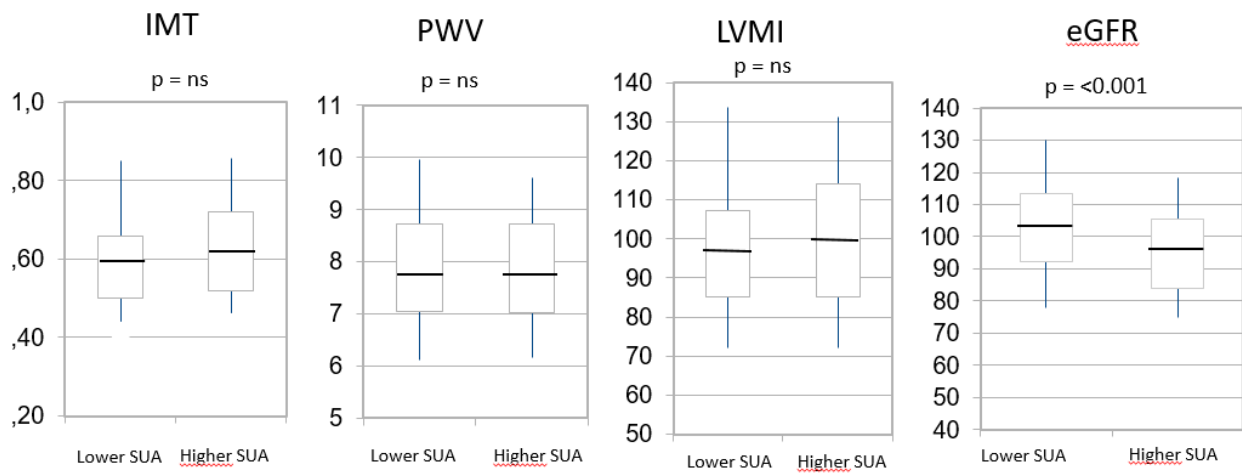


Figura 3: danno d'organo cardiovascolare ed acido urico in pazienti senza fattori di rischio o precedenti eventi cardiovascolari o danno d'organo renale. Dati non ancora pubblicati.

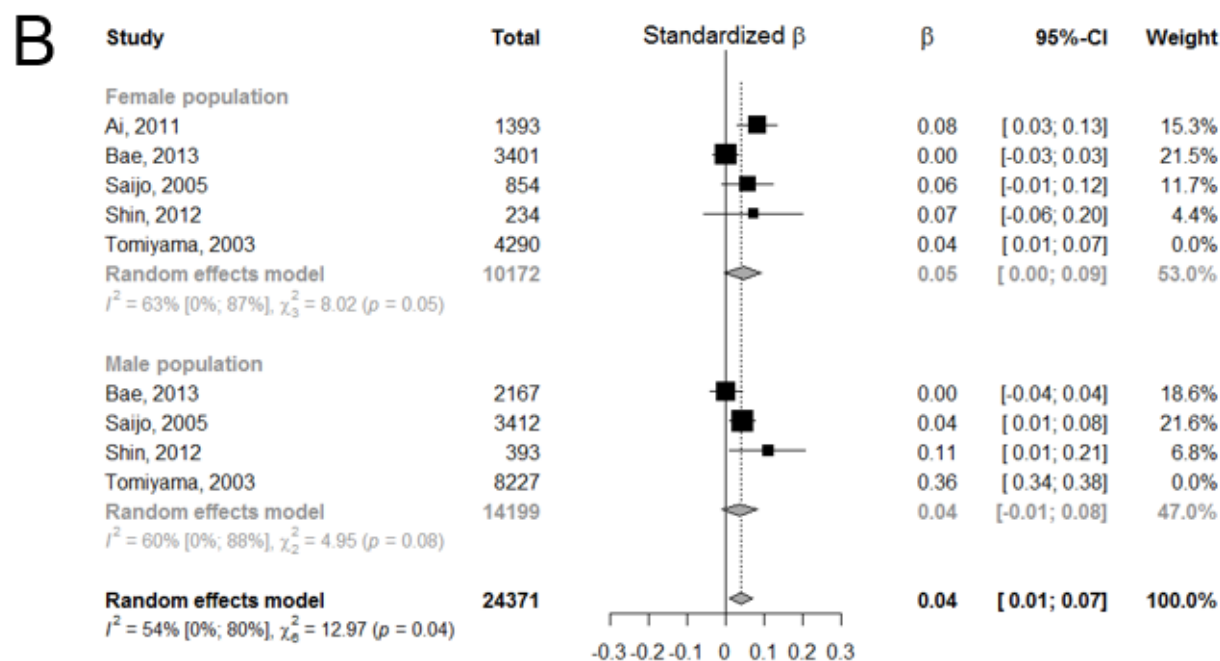
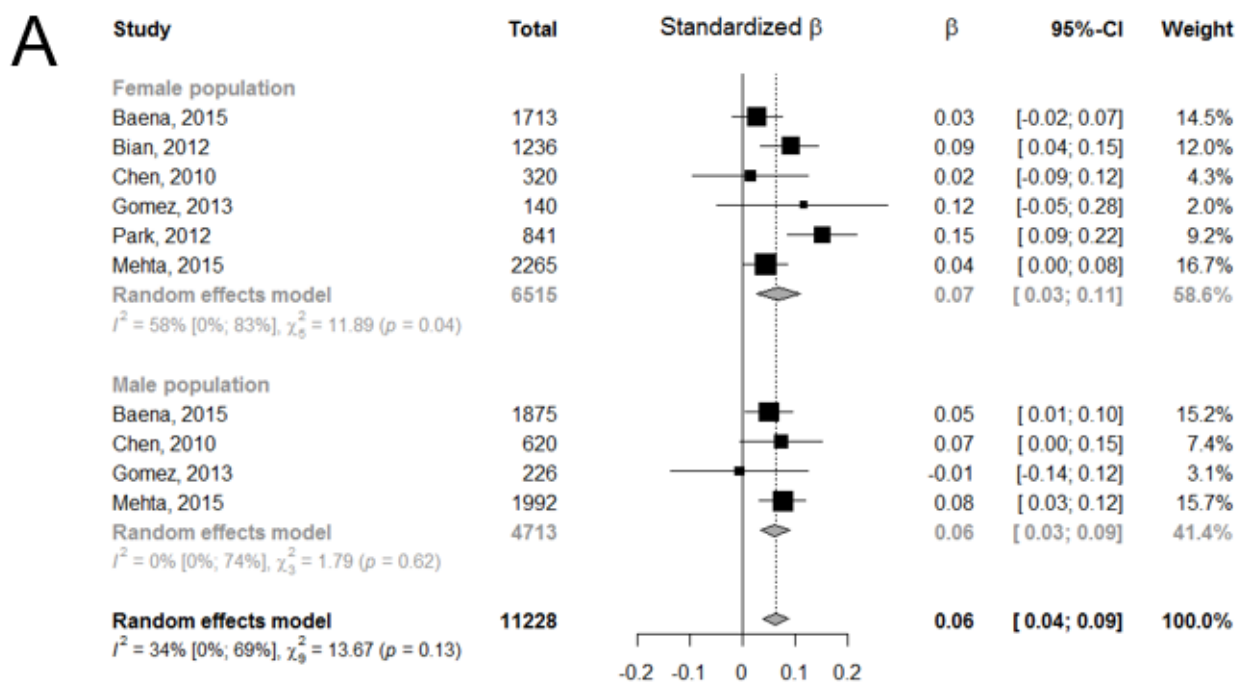


Figura 4: meta-analisi dell'associazione tra acido urico ed arterial stiffness nella popolazione generale valutato come PWV carotido-femorale (panel A) e brachial- ankle (panel B).

Dati non ancora pubblicati.

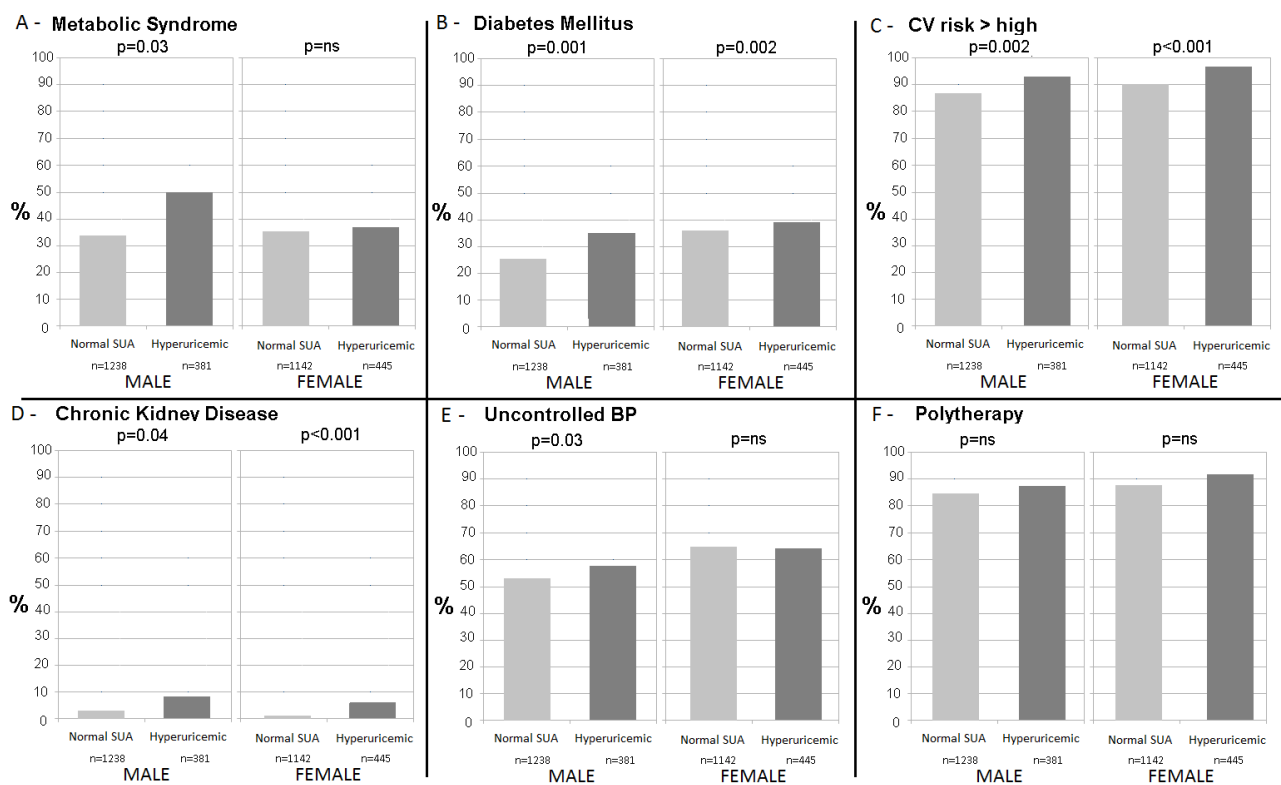


Figura 5: outcome surrogati nei pazienti iperuricemici vs no dello studio BP-CARE nella popolazione divisa per genere.

Tratto da: Redon P, Maloberti A et al. Gender-related differences in serum uric acid in treated hypertensive patients from central and east European countries: findings from the Blood Pressure control rate and Cardiovascular Risk profile study. J Hypertens. 2019 Feb;37(2):380-388.

# **SCOPO DELLO STUDIO**

Come già visto nella parte introduttiva l'acido urico nei pazienti che si presentano con SCA è stato riconosciuto come fattore determinante la mortalità per tutte le cause [157] e cardiovascolare [158] e gli eventi cardiovascolari non fatali [159] durante il successivo follow-up.

Più interessante ai fini di questa tesi è l'associazione dei valori di acido urico con la mortalità durante il ricovero per l'evento coronarico acuto. Già alcuni studi hanno dimostrato questa associazione [159, 161-164] ed in alcuni casi sono state analizzate anche le complicanze intraospedaliere in termini di recidiva precoce di eventi coronarici o di altri eventi cardiovascolari non fatali (principalmente stroke) [165-167] confermando l'importante ruolo dell'acido urico come predittore indipendente anche di questi eventi. Solo pochi studi hanno analizzato altri outcome intermedi interpretabili come segni di decorso intra-ospedaliero complicato come l'utilizzo di contropulsatore aortico o di ventilazione non invasiva, un maggior tempo di degenza ed una maggior frequenza di sanguinamenti ma anche la presentazione con un quadro di scompenso cardiaco acuto o con FA all'ingresso in unità coronarica [159, 162, 163, 165, 166, 168, 169].

Scopo principale del nostro studio è quello di valutare il ruolo dell'acido urico misurato in acuto come possibile determinante di mortalità intraospedaliera (outcome primario) e di complicanze durante la degenza (outcomes secondari).

Scopo secondario è stato anche quello di individuare il miglior cut-off per tale associazione. Oltre all'individuazione di uno specifico cut-off è stata anche valutata la performance diagnostica, in termini di sensibilità e specificità, del cut-off classico oggi utilizzato per definire l'iperuricemia (> 6 mg/dL nelle femmine e 7 mg/dL nei maschi) e di un cut-off più basso individuato dalla letteratura più recente (5.26 mg/dL per le femmine e 5.49 mg/dL per i maschi).

Per fare questo sono stati analizzati i dati di 563 pazienti ricoverati presso l'Unità di Cure Intensive Cardiologiche (UCIC) dell'ospedale Niguarda Ca' Granda. Gli outcome

considerati considerati sono la mortalità intraospedaliera per tutte le cause (praticamente corrispondente alla mortalità cardiovascolare avendo solo un evento non cardiovascolare come causa di morte), il re-infarto, la trombosi intrastent, la nuova rivascolarizzazione non programmata, i sanguinamenti, gli stroke, la presentazione con scompenso cardiaco, la presentazione con FA, l'utilizzo di inotropi, contropulsatore aortico e ventilazione non invasiva, l'evidenza di coronaropatia trivasale alla coronarografia e la FE in ingresso ed in dimissione dall'UCIC.

## **METODI**



## Popolazione in studio

Sono stati valutati i dati di 563 pazienti ricoverati presso l'UCIC dell'ospedale Niguarda Ca' Granda dal 1° gennaio 2014 al 31 dicembre 2018.

Criteri di inclusione erano la causa di ricovero per SCA e la presenza di un valore di acido urico prelevato entro il primo giorno di ricovero. Sono stati esclusi i pazienti che presentavano terapia ipouricemizzante (allopurinolo, febuxostat e uricosurici).

La coorte di pazienti è stata suddivisa nel gruppo di pazienti iperuricemici ed in quelli normouricemici in base a due differenti cut-off: quello più classico (> 6 mg/dL nelle femmine e 7 mg/dL nei maschi) ed uno individuato più recentemente dalla letteratura come predittivo di eventi cardiovascolari (5.26 mg/dL per le femmine e 5.49 mg/dL per i maschi).

Di ogni paziente sono stati raccolti i dati clinici (età, sesso, peso, pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca e saturazione di ossigeno), i fattori di rischio CV e le comorbidità con anche il calcolo del Charlson Comorbidity Index. Questo score che prende in considerazione sia le comorbidità cardiovascolari che non ed il suo risultato totale è un ben noto determinante della mortalità ospedaliera intraricovero [224]. In particolare la versione utilizzata comprende la valutazione di 20 condizioni patologiche che attribuiscono punteggi differenti a seconda della severità: età (1 punto per ogni decade a partire dai 50 anni); sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) e tumore solido metastatico (6 punti ciascuna); insufficienza epatica moderata o severa (3 punti); qualsiasi tumore solido non metastatico, linfoma maligno, leucemia, diabete mellito con danno d'organo, insufficienza renale moderata o severa, emiplegia (2 punti per ciascuna condizione); diabete non complicato da danno d'organo, insufficienza epatica lieve, ulcera peptica, connettivopatia, patologia polmonare cronica, demenza, patologia cerebrovascolare, vasculopatia periferica, SCC e IMA (1 punto ciascuna).

Per i fattori di rischio CV l'ipertensione è stata definita come la presenza di farmaci anti-  
ipertensivi, il diabete mellito come la presenza di una pregressa emoglobina glicata >  
6.5% o il pregresso utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti orali o di insulina, la dislipidemia è  
stata definita come la presenza in anamnesi di terapia con statine mentre l'obesità come  
un BMI al ricovero > di 30 Kg/m<sup>2</sup>. Fumo e familiarità sono stati raccolti anamnesticamente  
al momento del ricovero.

Per gli esami di laboratorio sono stati considerati quelli eseguiti al momento del ricovero.  
La stima della velocità di filtrazione glomerulare (Estimated glomerular filtration rate,  
eGFR) è stata calcolata utilizzando l'equazione della Chronic Kidney Disease  
Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [226].

## **Outcomes**

Sono stati considerati outcomes ai fini della nostra analisi la mortalità intraospedaliera per  
tutte le cause (outcome primario), il re-infarto, la trombosi intrastent, la nuova  
rivascolarizzazione non programmata, i sanguinamenti, gli stroke, la presentazione con  
scenpenso cardiaco (definita sia come diagnosi clinica che come classe di killip > 2), la  
presentazione con FA (all'ECG eseguito in pronto soccorso), l'utilizzo di inotropi,  
contropulsatore aortico e ventilazione non invasiva, l'evidenza di coronaropatia trivasale  
alla coronarografia (definita come la presenza di stenosi ≥70% in tutti e tre i vasi principali,  
l'eventuale stenosi del tronco comune è stato considerato come 2 vasi) e la FE in ingresso  
ed in uscita dall'unità di cure intensive cardiologiche. Il dato di frazione d'eiezione è stato  
raccolto dalla prima ecografia disponibile al momento dell'evento acuto o entro 2 giorni dal  
ricovero mentre il dato in dimissione dall'UCIC è stata raccolta dall'ultima ecografia  
disponibile entro i 7 giorni precedenti la data di dimissione.

Lo studio è stato condotto in accordo con i principi etici basati sulla dichiarazione di Helsinki e con approvazione del comitato etico locale.

## **Analisi statistica**

Le variabili categoriche sono state descritte come frequenze e percentuali mentre le continue come media  $\pm$  deviazione standard o come mediana e range interquartile per le distribuzioni normali e non normali rispettivamente.

I soggetti iperuricemici sono stati distinti rispetto ai normouricemici secondo due cut-off: il primo considerando i soggetti con valore di urato  $> 6$  mg/dL nelle femmine e  $7$  mg/dL nei maschi ed il secondo considerando valori  $> 5.26$  mg/dL per le femmine e  $5.49$  mg/dL per i maschi. I soggetti iperuricemici sono stati confrontati con i soggetti normouricemici attraverso il test Chi-quadro o fisher exact test per le variabili categoriche e con t-test o Mann-Whitney test per le continue. Il confronto della terapia prima e dopo l'ospedalizzazione è avvenuto tramite test di McNeamar.

Per valutare l'associazione dell'acido urico con le variabili di outcome è stata eseguita una regressione lineare dapprima univariata e quindi multivariata (per le variabili in cui veniva individuata una relazione all'univariata) inserendo età, genere, anamnesi di ipertensione arteriosa e di pregresso infarto, l'indice di comorbilità di Charlson ed il valore di creatinina come covariate. Quando è stato analizzato come outcome l'utilizzo di ventilazione non invasiva anche l'anamnesi di BPCO è stata inserita tra le covariate.

Sono state eseguite le curve di Kaplan-Meier per la mortalità intraospedaliera con entrambi i cut-off e ne è stata valutata la performance in termini di Sensibilità (Sn) e Specificità (Sp) attraverso l'analisi delle curve ROC. Infine attraverso l'analisi di Youden è stato individuato il miglior cut-off per questa specifica popolazione.

## **RISULTATI**

## Popolazione in studio

La popolazione è composta da 563 pazienti ricoverati presso l'UCIC dell'ospedale Niguarda Cà Granda per SCA che nel 49.9% dei casi era rappresentata ad STEMI.

In tabella 1 sono mostrate le caratteristiche cliniche, anamnestiche e laboratoristiche del campione esaminato. I pazienti presentavano un'età media di  $66.5 \pm 12.3$  anni e nel 79.2% dei casi erano maschi.

Essi presentavano in media  $2.2 \pm 1.2$  fattori di rischio cardiovascolare con una netta prevalenza di ipertensione arteriosa (63.2%), dislipidemia (45.6%), diabete mellito (29.7%) e fumo (28.1%).

Riguarda alla storia cardiologica pregressa il 20.8% presentava un pregresso infarto con una rivascolarizzazione interventistica precedente nel 19.4% e chirurgica nell'8% dei casi. Presentavano un pregresso stroke il 3.2% dei soggetti con un uguale percentuale di soggetti con un precedente episodio di FA. Un precedente ricovero per scompenso cardiaco era poco rappresentato con solo l'1.1% dei casi. La comorbidità non cardiovascolare più rappresentata era la BPCO con un Charlson Comorbidity Index medio di  $3.8 \pm 2.4$ .

I soggetti presentavano valori pressori medi all'ingresso in UCIC di  $143.5/80.2 \pm 26.4/14.9$  mmHg mentre l'acido urico era  $5.7 \pm 1.8$  mg/dL e la creatinina  $1.1 \pm 0.9$  mg/dL (corrispondente ad un GFR di  $77.5 \pm 25.1$ ). Pro-BNP e troponina presentavano valori medi all'ingresso elevati ( $5724.9 \pm 9826.7$  ng/L e  $1477.0 \pm 3932.2$  ng/dL rispettivamente).

Per quanto riguarda la terapia (tabella 2) la maggioranza dei pazienti viene dimessa in duplice antiaggregazione (86.1% principalmente con prasugrel e ticagrelor) mentre solo una piccola percentuale ha anche necessità di terapia anticoagulante (6.7%). Durante il ricovero viene ottimizzata la terapia cardiovascolare e dei fattori di rischio con l'84.9% dei pazienti che assume B-bloccanti, il 67.3% ACE-inibitori ed il 90.2% statine.

In merito agli outcome si sono osservate 11 morti durante il ricovero (di cui una sola non cardiovascolare) corrispondente al 2% del campione in studio. In una percentuale ancora minore di casi si è avuto un re-infarto, una trombosi intra-stent o la necessità di procedere con una nuova rivascolarizzazione non programmata. Sanguinamenti e stroke si sono invece presentati nel 3% e 0.7% rispettivamente.

L'FA rappresentava il ritmo d'ingresso nel 4.9% dei casi mentre una presentazione con scompenso cardiaco avveniva nel 11.9%. Alla coronarografia il riscontro di coronaropatia trivasale avveniva nel 46.9% dei soggetti con la necessità comune di ricorrere all'uso di inotropi (94.1%) mentre l'uso di contropulsatore aortico e ventilazione non invasiva era decisamente meno frequente (5.2 e 5.9% rispettivamente).

Infine il valore di FE all'ingresso era di  $46.2 \pm 10.2$  % ed in dimissione di  $51.2 \pm 9.2$  %.

### **Iperuricemici vs normouricemici.**

Come già indicato l'iperuricemia è stata definita con due differenti cut-off:  $> 6$  mg/dL nelle femmine e  $7$  mg/dL nei maschi nel primo caso e  $> 5.26$  mg/dL per le femmine e  $5.49$  mg/dL per i maschi nel secondo caso.

Con il primo cut-off i soggetti iperuricemici erano più anziani ( $70.7 \pm 12.3$  vs  $65.4 \pm 12.0$  anni,  $p < 0.001$ ) e presentavano più frequentemente diabete mellito ( $40.8$  vs  $26.6\%$ ,  $p = 0.004$ ) ed ipertensione arteriosa ( $71.7$  vs  $60.9\%$ ,  $p = 0.04$ ). Riguarda alle comorbidità non cardiologiche presentavano una maggior prevalenza di BPCO ( $11.7$  vs  $4.7\%$ ,  $p = 0.01$ ) ed un maggior Charlson Comorbidity Index ( $p < 0.001$ ). Per quanto riguarda l'anamnesi cardiologica essi presentavano più frequentemente un pregresso infarto miocardico ( $31.7$  vs  $17.8\%$ ,  $p = 0.001$ ) più comunemente rivascolarizzato con By-Pass Aorto-Coronarico ( $13.3$  vs  $6.5\%$ ,  $p = 0.025$ ) e più frequentemente pregressi episodi di scompenso cardiaco ( $3.3$  vs  $0.5\%$ ,  $p = 0.026$ ).

Non vi erano differenze riguarda ai valori pressori d'ingresso in UCIC mentre era maggiore l'FC ( $85.8 \pm 20.6$  vs  $79.5 \pm 15.7$ ,  $p=0.001$ ) e minore la SatO<sub>2</sub> ( $96.0 \pm 4.5$  vs  $97.7 \pm 2.5$ ,  $p=0.039$ ).

Agli esami ematochimici gli iperuricemici presentavano peggiore filtrato glomerulare, maggior pro-BNP e troponina T (tabella 3).

Infine riguardo agli outcome i pazienti iperuricemici morivano più frequentemente durante la degenza ( $5.0$  vs  $1.1\%$ ,  $p=0.019$ ), giungevano al ricovero in FA ( $12.0$  vs  $3.0\%$ ,  $p<0.001$ ) o con scompenso cardiaco ( $21.7$  vs  $6.5\%$ ,  $p<0.001$ ), presentavano con maggior frequenza coronaropatia trivasale ( $61.8$  vs  $42.8\%$ ,  $p=0.005$ ) e durante il ricovero utilizzavano più frequentemente contropulsatore aortico ( $10.0$  vs  $3.8\%$ ,  $p=0.013$ ) e NIV ( $14.2$  vs  $3.6\%$ ,  $p<0.001$ ). Infine i valori di FE sia all'ingresso che in dimissione dall'UCIC erano più bassi rispetto al gruppo dei non iperuricemici (in ingresso:  $41.0 \pm 11.5$  vs  $47.9 \pm 9.3$  %,  $p<0.001$ ; in uscita:  $46.8 \pm 11.3$  vs  $52.3 \pm 8.3$  %,  $p<0.001$  – Figura 1 e 2).

Non vi era invece differenza riguardo il re-infarto, la trombosi intrastent, la nuova rivascolarizzazione non programmata, i sanguinamenti, gli stroke o l'utilizzo di inotropi.

Con il cut-off maggiormente restrittivo ( $5.26$  mg/dL per le femmine e  $5.49$  per i maschi) i paziente iperuricemici avevano un età media più elevata ( $68.2 \pm 12.5$  vs  $65.0 \pm 11.9$ ,  $p=0.002$ ) e presentavano più frequentemente diabete mellito ( $33.9$  vs  $25.6\%$ ,  $p=0.038$ ), ipertensione arteriosa ( $68.6$  vs  $58.1\%$ ,  $p=0.013$ ) ed obesità ( $19.0$  vs  $9.3\%$ ,  $p=0.002$ ). Riguardo le comorbidità cardiovascolari l'unica differenza significativa era riguardo il pregresso infarto ( $25.2$  vs  $16.6\%$ ,  $p=0.016$ ) e presentavano una maggiore FC all'ingresso ( $82.9 \pm 18.5$  vs  $79.0 \pm 15.5\%$ ,  $p=0.01$ ).

Agli esami ematochimici essi presentavano una minore filtrazione glomerulare ed un maggior pro-BNP mentre non vi era differenza riguardo la troponina T.

Infine per quanto riguarda gli outcome gli iperuricemici presentavano più di frequente mortalità intraospedaliera per tutte le cause ( $3.6$  vs  $0.3\%$ ,  $p=0.012$ ), si presentavano più

frequentemente con FA (7.3 vs 2.7%,  $p=0.031$ ) e scompenso cardiaco (14.6 vs 5.2%,  $p<0.001$ ) e usavano più frequentemente contropulsatore aortico (8.4 vs 2.1%,  $p=0.001$ ) e NIV (8.8 vs 3.1%,  $p=0.008$ ). Riguardo alla FE questa era significativamente più bassa nei pazienti iperuricemici sia all'ingresso che in uscita dall'UCIC (ingresso:  $43.7 \pm 10.8$  vs  $48.7 \pm 9.1\%$ ,  $p<0.001$ ; in dimissione:  $49.3 \pm 10.4$  vs  $52.8 \pm 7.7\%$ ,  $p<0.001$  – Figura 1 e 2).

Come per il precedente cut-off non vi erano invece differenze per gli altri outcomes secondari.

### **Analisi univariate e multivariate**

All'analisi univariate l'acido urico (espresso in continuo) correlava con la mortalità intraospedaliera per tutte le cause, FA ed SCC all'ingresso in UCIC, utilizzo di contropulsatore aortico e NIV, coronaropatia trivasale ed FE in ingresso ed in dimissione.

Non si apprezzavano invece relazioni significative all'analisi univariata tra l'acido urico ed il re-infarto, la trombosi intrastent, la nuova rivascolarizzazione non programmata, i sanguinamenti, gli stroke e l'utilizzo di inotropi.

Delle variabili significativamente associate è stata poi eseguita l'analisi multivariata ove l'acido urico resisteva come determinante significativo di tutti gli outcomes (esclusa la coronaropatia trivasale) in un modello contenente età, genere, precedente infarto miocardico, anamnesi positiva per ipertensione arteriosa, Charlson Comorbidity Index e creatinina (Tabella 3).

In particolare per ogni mg/dL di incremento dell'acido urico si veniva a determinare un incremento del rischio significativo (al netto delle covariate) del 43% per la mortalità intraospedaliera, del 23% di avere l'FA come ritmo d'ingresso, del 28% di avere una presentazione con scompenso cardiaco, del 49% di utilizzare contropulsatore aortico e del 26% di utilizzare la ventilazione non invasiva.



## Cut-off

Ci siamo poi concentrati sull'outcome primario di mortalità intraospedaliera per tutte le cause valutando le performance dei due differenti cut-off fin'ora utilizzati e cercando di individuarne uno specifico per questa condizione.

Entrambi i cut-off erano in grado di discriminare in modo statisticamente significativo l'incrementata mortalità dei pazienti iperuricemici (figura 2) anche se in entrambi i casi la performance in termini di Sensibilità (Sn) e Specificità (Sp) presentava alcuni problemi.

In particolare nei maschi il cut-off di 7 mg/dL presentava Sn bassa (56%) ma alta Sp (81%) mentre il cut-off di 5.49 mg/dL presentava alta Sn (100%) ma bassa Sp (51%).

Nelle femmine invece la performance di entrambi i cut-off era scarsa sia in termini di Sn (50% per entrambi) che di Sp che era comunque più alta con il cut-off di 6 mg/dL (65% vs 56% per il cut-off di 5.26 mg/dL).

Abbiamo infine provato ad individuare un cut-off ideale per questa specifica popolazione. Purtroppo presentando il nostro campione pochi eventi mortali nelle femmine (3 decessi) non ci è stato possibile cercare un cut-off diviso per genere ma bensì uno unico per entrambi.

Il miglior cut-off individuato tramite metodica di Youden è stato di 6.35 mg/dL con un'area sotto la curva complessiva di 0.772 e con una Sn ed una Sp di 70.3% ed 81.8%.

Tabella 1: descrittiva della popolazione complessiva.

Numero	563
Sesso maschile (%)	79.2
Età (anni)	66.5 ± 12.3
STEMI (%)	49.9
<b>Fattori di rischio</b>	
Diabete Mellito (%)	29.7
Ipertensione Arteriosa (%)	63.2
Dislipidemia (%)	45.6
Familiarità (%)	19.7
Fumo attivo (%)	28.1
Obesità (%)	14.0
Numero fattori di rischio	2.2 ± 1.2
<b>Comorbidità non cardiovascolari</b>	
BPCO (%)	6.2
Malattia epatica (%)	2.7
Apnee notturne (%)	2.5
Demenza (%)	0.7
Numero comorbidità	0.6 ± 0.9
Charlson Comorbidity Index	3.8 ± 2.4
<b>Comorbidità cardiovascolari</b>	
Vasculopatia periferica (%)	13.9
Valvulopatia mitralica > moderata (%)	3.2
Valvulopatia aortica > moderata (%)	3.7
Pregresso infarto miocardico (%)	20.8
Pregressa rivascolarizzazione interventistica (%)	19.4
Pregresso BPAC (%)	8.0
Pregresso stroke (%)	2.7
Pregresso TIA (%)	3.2
Pregresso Scopenso Cardiaco (%)	1.1
FAP (%)	3.2
<b>Parametri in UCIC</b>	
Peso (Kg)	75.8 ± 15.5
PAS (mmHg)	143.5 ± 26.9
PAD (mmHg)	80.2 ± 14.9
FC (bpm)	80.8 ± 17.1
Saturazione ossigeno (%)	97.4 ± 3.1
<b>Biochimica</b>	
Urato (mg/dL)	5.7 ± 1.8

Creatinina (mg/dL)	1.1 ± 0.9
GFR (mL/min)	77.5 ± 25.1
Glicemia (mg/dL)	142.2 ± 67.2
Emoglobina glicata (mmol/mol)	51.1 ± 17.9
Pro-BNP (ng/L)	5724.9 ± 9826.7
Troponina (ng/L)	1477.0 ± 3932.2
Trigliceridi (mg/dL)	132.5 ± 75.9
Colesterolo Totale (mg/dL)	176.5 ± 44.3
Colesterolo HDL (mg/dL)	42.3 ± 12.5
Colesterolo LDL (mg/dL)	107.9 ± 39.9
<b>Outcome</b>	
Decesso intraospedaliero per tutte le cause (%)	2.0
Re-infarto (%)	1.2
Trombosi intra-stent (%)	0.5
Nuova rivascolarizzazione non programmata (%)	0.5
Sanguinamenti (%)	3.0
Stroke (%)	0.7
Fibrillazione atriale (%)	4.9
Scompenso cardiaco (%)	11.9
Coronaropatia trivasale (%)	46.9
Inotropi (%)	94.1
Contropulsatore aortico (%)	5.2
NIV (%)	5.9
Frazione d'eiezione (%) all'ingresso	46.2 ± 10.2
Frazione d'eiezione (%) in dimissione	51.2 ± 9.2

BPCO = Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva; BPAC = By-Pass Aorto Coronarico; UCIC = Unità di Cure Intensive Cardiologiche; FAP = Fibrillazione Atriale Parossistica; PAS = Pressione Arteriosa Sistolica; PAD = Pressione Arteriosa Diastolica; PAM = Pressione Arteriosa Media; FC = Frequenza Cardiaca; BAV = Blocco Atrio Ventricolare; GFR = Glomerular Filtration Rate; STEMI = ST-Elevated Myocardial Infarction;

Tabella 2: terapie in ingresso ed in dimissione dall'unità coronarica

	Ingresso	Dimissione	p-value
Clopidogrel (%)	5.9	26.8	<0.001
ASA (%)	25.4	94.1	<0.001
Prasugrel/Ticagrelor (%)	0	59.3	<0.001
DAPT (%)	3.6	86.1	<0.001
Anticoagulante (%)	3.6	8.7	<0.001
DAPT + anticoagulante (%)	0.5	6.7	<0.001
Ippoglicemizzante orale (%)	13.3	11.7	0.31
Insulina (%)	5.7	10.7	<0.001
Statine (%)	17.8	90.2	<0.001
ACE-inibitori (%)	19.0	67.3	<0.001
B-bloccante (%)	25.6	84.9	<0.001
Diuretico (%)	10.8	31.8	<0.001

DAPT = Doppia Terapia Anti-Aggregante; ACE = Angiotensin Converting Enzyme.

Tabella 3: caratteristiche cliniche ed outcome dei soggetti in studio divisi in normo ed iperuricemici secondo due diversi cut-off.

	Cut-off > 6 e f e > 7 m			Cut-off > 5.26 f e > 5.49 m		
	Normouricemici	Iperuricemici	p-value	Normouricemici	Iperuricemici	p-value
Numero	443	120	-	289	274	
Sesso maschile	82.2	68.3	<0.001	77.2	81.4	0.258
Età (anni)	65.4 ± 12.0	70.7 ± 12.3	<0.001	65.0 ± 11.9	68.2 ± 12.5	0.002
STEMI (%)	51.9	42.5	0.084	51.2	48.5	0.583
<b>Fattori di rischio</b>						
Diabete Mellito (%)	26.6	40.8	0.004	25.6	33.9	0.038
Iperensione Arteriosa (%)	60.9	71.7	0.04	58.1	68.6	0.013
Dislipidemia (%)	45.6	45.8	0.984	45.3	46.0	0.943
Familiarità (%)	21.0	15.0	0.182	20.8	18.6	0.593
Fumo attivo (%)	30.0	20.8	0.061	32.5	23.4	0.02
Obesità (%)	13.1	17.5	0.278	9.3	19.0	0.002
Numero fattori di rischio	2 [1, 3]	2 [1, 3]	0.219	2 [1, 3]	2 [1, 3]	0.034
<b>Comorbidità non cardiovascolari</b>						
BPCO (%)	4.7	11.7	0.01	4.8	7.7	0.226
Malattia epatica (%)	1.8	5.8	0.035	2.4	2.9	0.917
Apnee notturne (%)	2.5	2.5	1	1.7	3.3	0.361
Demenza (%)	0.5	1.7	0.428	0.7	0.7	1
Numero comorbidità	0 [0, 1]	1 [0, 2]	<0.001	0 [0, 1]	0 [0, 1]	0.031
Charlson Comorbidity Index	3 [2, 5]	5 [3, 6]	<0.001	3 [2, 5]	4 [2, 6]	0.011
<b>Comorbidità cardiovascolari</b>						
Vasculopatia periferica (%)	11.3	23.3	0.001	9.7	18.2	0.005
Valvulopatia mitralica > moderata (%)	2.0	97.5	0.006	1.7	4.7	0.073
Valvulopatia aortica > moderata (%)	2.3	9.2	0.001	2.4	5.1	0.144
Pregresso infarto miocardico (%)	17.8	31.7	0.001	16.6	25.2	0.016
Pregressa rivascularizzazione interventistica (%)	18.3	23.3	0.266	17.3	21.5	0.245

Pregresso BPAC (%)	6.5	13.3	0.025	5.9	10.2	0.082
Pregresso stroke (%)	2.5	3.3	0.847	2.1	3.3	0.53
Pregresso TIA (%)	3.2	3.3	1	2.4	4.0	0.41
Pregresso Scompenso Cardiaco (%)	0.5	3.3	0.026	0.3	1.8	0.196
FAP (%)	2.9	4.2	0.698	2.1	4.4	0.189
<b>Parametri in UCIC</b>						
Peso (Kg)	76.4 ± 15.5	73.5 ± 15.3	0.104	73.6 ± 14.8	78.1 ± 16.0	0.002
PAS (mmHg)	143.9 ± 26.3	142.1 ± 29.3	0.541	144.0 ± 24.9	143.0 ± 29.0	0.662
PAD (mmHg)	80.4 ± 14.8	79.6 ± 15.4	0.663	80.6 ± 14.1	79.9 ± 15.7	0.494
FC (bpm)	79.5 ± 15.8	85.8 ± 20.6	0.001	79.0 ± 15.5	82.9 ± 18.5	0.012
SatO2 (%)	97.7 ± 2.5	96.0 ± 4.5	0.039	98.1 ± 2.1	96.7 ± 3.6	0.053
<b>Biochimica</b>						
Creatinina (mg/dL)	0.86 [0.75, 1.03]	1.25 [0.96, 1.75]	<0.001	0.82 [0.72, 0.97]	1.03 [0.85, 1.33]	<0.001
GFR (mL/min)	87 [73, 97]	53 [36, 80]	<0.001	89 [76, 99]	72 [48, 89]	<0.001
Glicemia (mg/dL)	120 [100, 151]	126 [103, 188]	0.106	118 [98, 148]	126 [103, 169]	0.061
Emoglobina glicata (mmol/mol)	45 [37, 61]	47 [40, 57]	0.371	47 [37, 66]	46 [38, 55]	0.538
Pro BNP (ng/L)	1620 [784, 2684]	5545 [3043, 16070]	<0.001	1637 [806, 2696]	3132 [1446, 6430]	0.019
Troponina (ng/L)	209 [40, 968]	427 [72, 1691]	0.01	251 [43, 1079]	256 [45, 1063]	0.631
Trigliceridi (mg/dL)	113 [86, 148]	126 [99, 163]	0.027	110 [84, 142]	120 [95, 163]	0.006
Colesterolo Totale (mg/dL)	176 [147, 206]	162 [134, 197]	0.008	177 [148, 202]	169 [138, 205]	0.061
Colesterolo HDL (mg/dL)	41 [34, 50]	39 [32, 47]	0.019	42 [35, 51]	39 [32, 47]	0.002
Colesterolo LDL (mg/dL)	107 [81, 135]	96 [71, 124]	0.012	108 [83, 132]	99 [74, 134]	0.03
<b>Outcome</b>						
Decesso intraospedaliero per tutte le cause (%)	1.1	5.0	0.019	0.3	3.6	0.012
Re-infarto (%)	1.4	0.8	1	1.7	0.7	0.487
Trombosi intra-stent (%)	0.5	0.8	1	0.7	0.4	1
Nuova rivascularizzazione non programmata (%)	0.7	0.0	0.844	1.0	0.0	0.266
Sanguinamenti (%)	2.5	5.0	0.259	2.8	3.3	0.911

Stroke (%)	0.5	1.7	0.428	0.7	0.7	1
Fibrillazione atriale (%)	3.0	12.0	<0.001	2.7	7.3	0.031
Scompenso cardiaco (%)	6.5	21.7	<0.001	5.2	14.6	<0.001
Coronaropatia trivasale (%)	42.8	61.8	0.005	43.5	50.4	0.063
Inotropi (%)	95.2	92.3	1	100.0	92.0	0.961
Contropulsatore aortico (%)	3.8	10.0	0.013	2.1	8.4	0.001
NIV (%)	3.6	14.2	<0.001	3.1	8.8	0.008
FE (%) all'ingresso	47.9 ± 9.3	41.0 ± 11.5	<0.001	48.7 ± 9.1	43.7 ± 10.8	<0.001
FE (%) in dimissione	52.3 ± 8.3	46.8 ± 11.3	<0.001	52.8 ± 7.7	49.3 ± 10.4	<0.001

BPCO = Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva; BPAC = By-Pass Aorto Coronarico; UCIC = Unità Cure Intensive Coronariche; FAP = Fibrillazione Atriale Parossistica; PAS = Pressione Arteriosa Sistolica; PAD = Pressione Arteriosa Diastolica; PAM = Pressione Arteriosa Media; FC = Frequenza Cardiaca; BAV = Blocco Atrio Ventricolare; GFR = Glomerular Filtration Rate; STEMI = ST-Elevated Myocardial Infarction; NIV = Non-Invasive Ventilation; FE = Frazione d'Eiezione.

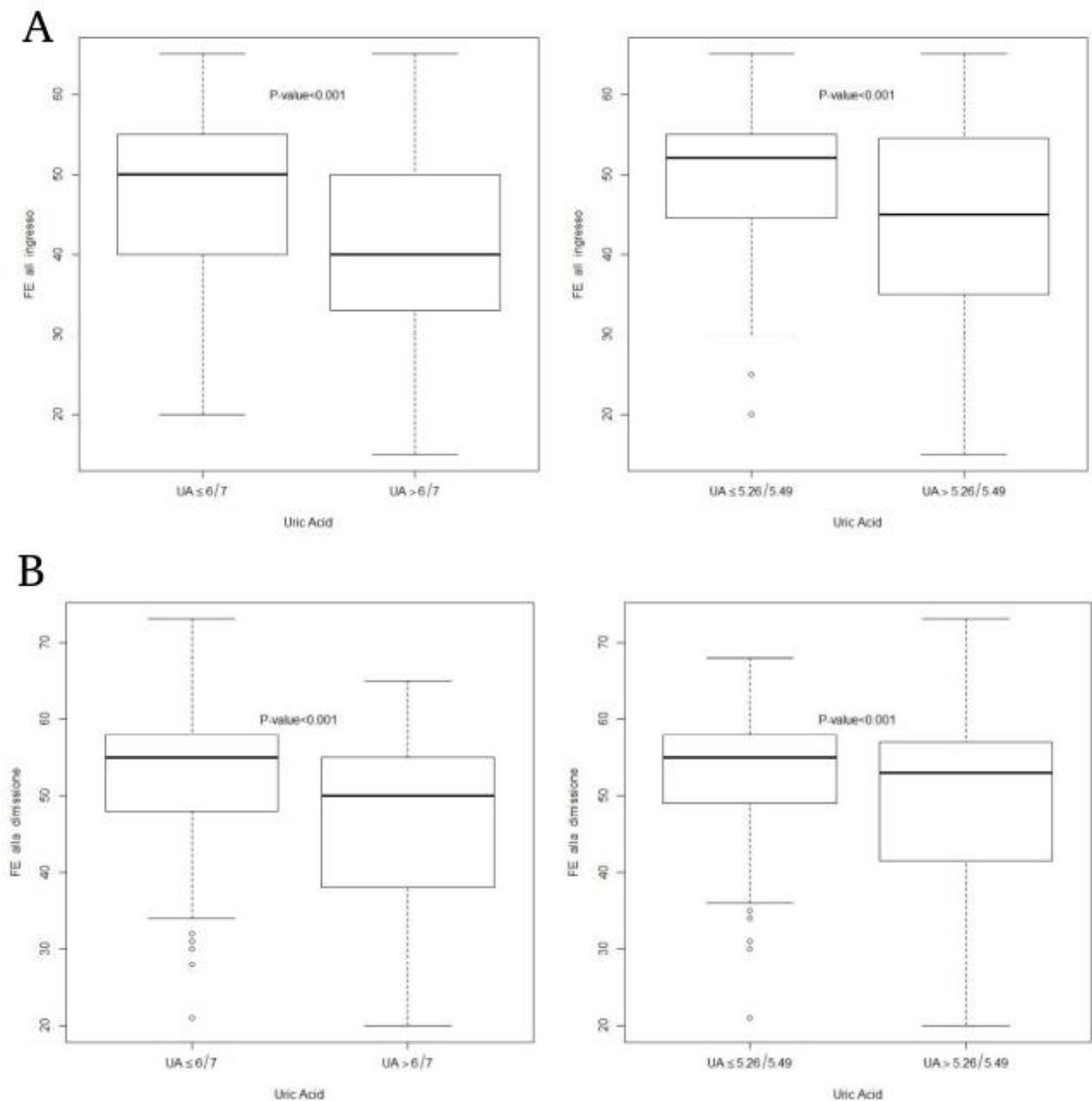
Tabella 4: Analisi multivariata lineare.

	Acido urico in continuo (OR per ogni unità di AU)			
	OR(95%CI)			p-value
<b>Morte cardiovascolare intraospedaliera</b> (561 soggetti, 11 eventi)				
<b>Acido urico</b>	<b>1.43</b>	<b>1.07</b>	<b>1.91</b>	<b>0.0168</b>
Sesso Maschile	1.17	0.21	6.41	0.8563
Età	1.02	0.95	1.1	0.557
Ipertensione arteriosa	0.19	0.05	0.78	0.0214
Charlson Comorbidity Index	1.33	0.96	1.84	0.0907
Pregresso infarto miocardico	0.86	0.19	3.89	0.8435
Creatinina	1.39	1.03	1.87	0.0288
<b>Ritmo d'ingresso FA</b> (495 soggetti, 25 eventi)				
<b>Acido urico</b>	<b>1.33</b>	<b>1.08</b>	<b>1.65</b>	<b>0.0087</b>
Sesso Maschile	0.76	0.29	1.96	0.5654
Età	1.11	1.05	1.17	<0.0001
Ipertensione arteriosa	0.41	0.16	1.08	0.0702
Charlson Comorbidity Index	1.02	0.82	1.26	0.8806
Pregresso infarto miocardico	0.83	0.28	2.47	0.7321
Creatinina	0.97	0.64	1.48	0.8929
<b>Scompenso cardiaco</b> (561 soggetti, 55 eventi)				
<b>Acido Urico</b>	<b>1.28</b>	<b>1.1</b>	<b>1.47</b>	<b>0.001</b>
Sesso Maschile	0.74	0.37	1.48	0.3942
Età	1	0.97	1.03	0.8985
Ipertensione arteriosa	0.97	0.49	1.91	0.9217
Charlson Comorbidity Index	1.18	1.01	1.37	0.0348
Pregresso infarto miocardico	1.46	0.76	2.81	0.2514
Creatinina	1.26	1.02	1.57	0.033
<b>Contropulsatore aortico</b> (561 soggetti, 29 eventi)				
<b>Acido Urico</b>	<b>1.29</b>	<b>1.08</b>	<b>1.55</b>	<b>0.0053</b>
Sesso Maschile	0.58	0.25	1.38	0.2202
Età	1.01	0.97	1.05	0.725
Ipertensione arteriosa	0.54	0.23	1.25	0.1493
Charlson Comorbidity Index	1.2	0.99	1.46	0.0666
Pregresso infarto miocardico	1.36	0.58	3.18	0.4771
Creatinina	1.17	0.9	1.52	0.2313
<b>NIV</b> (561 soggetti, 33 eventi)				
<b>Acido Urico</b>	<b>1.26</b>	<b>1.06</b>	<b>1.5</b>	<b>0.0084</b>
Sesso Maschile	0.76	0.33	1.78	0.5332
Età	1	0.96	1.04	0.9165
BPCO	2.21	0.77	6.37	0.1409
Ipertensione arteriosa	1.42	0.59	3.38	0.4307
Charlson Comorbidity Index	1.06	0.88	1.29	0.5333



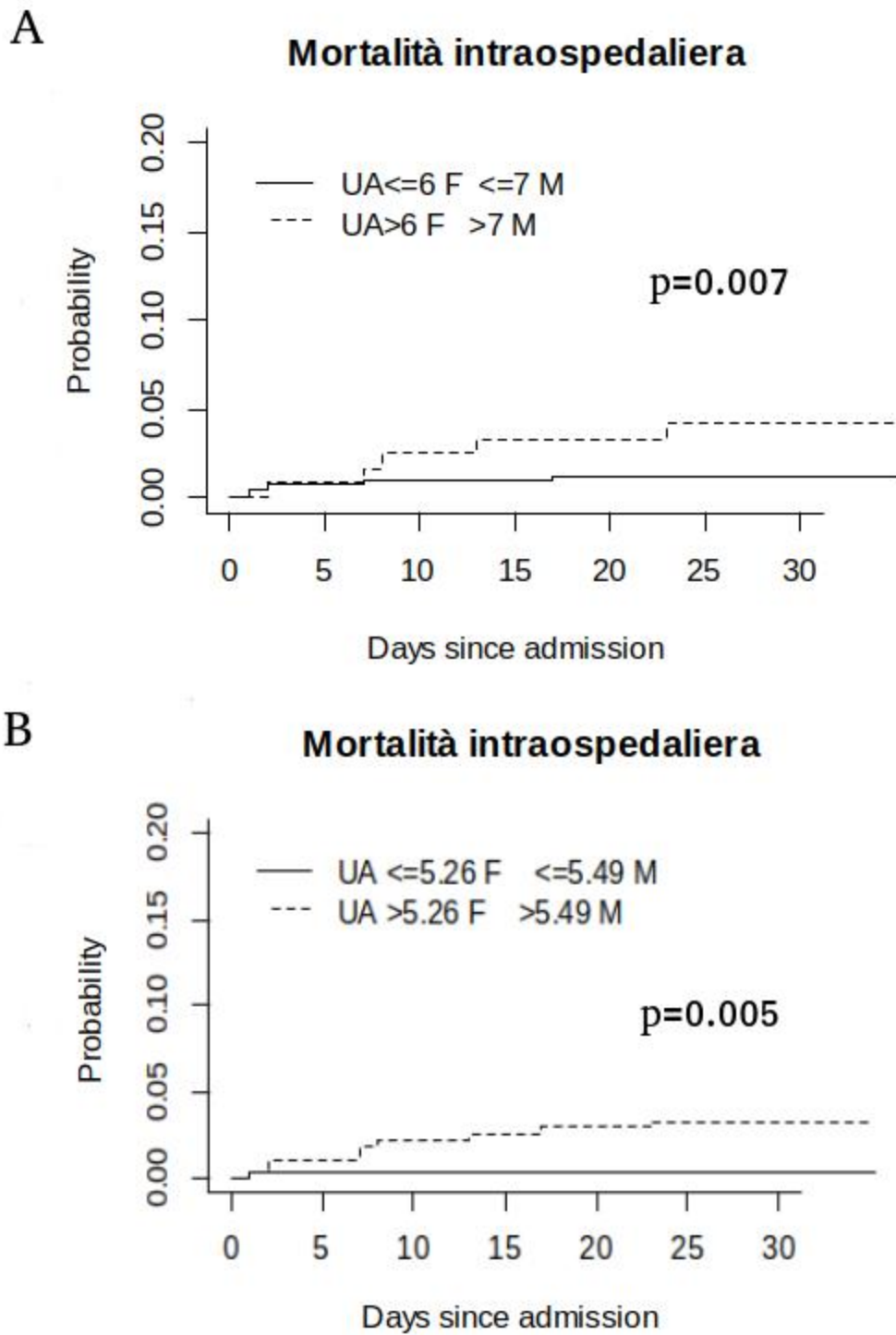
Pregresso infarto miocardico	0.84	0.35	1.99	0.6856
Creatinina	1.33	1.07	1.67	0.0116
<b>Coronaropatia trivasale (512 soggetti, 241 eventi)</b>				
<b>Acido urico</b>	<b>1.07</b>	<b>0.95</b>	<b>1.2</b>	<b>0.2593</b>
Sesso Maschile	1.83	1.12	2.99	0.0157
Età	1.02	0.99	1.04	0.1507
Ipertensione arteriosa	1.85	1.22	2.8	0.1232
Charlson Comorbidity Index	1.09	0.98	1.22	0.1232
Pregresso infarto miocardico	4.43	2.62	7.47	<0.001
Creatinina	1.21	0.93	1.57	0.1607
<b>FE all'ingresso (257 soggetti)</b>				
<b>Acido Urico</b>	<b>-1.33</b>	<b>-2.02</b>	<b>-0.64</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Sesso Maschile	-0.19	-3.28	2.9	0.9044
Età	-0.12	-0.25	0.01	0.062
Ipertensione arteriosa	2.38	-0.21	4.97	0.0729
Charlson Comorbidity Index	-0.04	-0.71	0.64	0.9176
Pregresso infarto miocardico	-0.55	-3.5	2.41	0.7167
Creatinina	-0.99	-2.76	0.78	0.2747
<b>FE alla dimissione (236 soggetti)</b>				
<b>Iperuricemia</b>	<b>-0.61</b>	<b>-1.1</b>	<b>-0.12</b>	<b>0.0147</b>
Sesso Maschile	-1.66	-3.81	0.49	0.1324
Età	0	-0.09	0.09	0.9879
FE all'ingresso	0.65	0.57	0.74	0
Ipertensione arteriosa	0.24	-1.59	2.08	0.7967
Charlson Comorbidity Index	-0.18	-0.66	0.29	0.4457
Pregresso infarto miocardico	-2.01	-4.1	0.07	0.0596
Creatinina	0.29	-0.93	1.5	0.6448

Figura 1: FE all'ingresso (panel A) ed alla dimissione (panel B) dall'UCIC secondo i due cut-off utilizzati per definire l'iperurcemia.



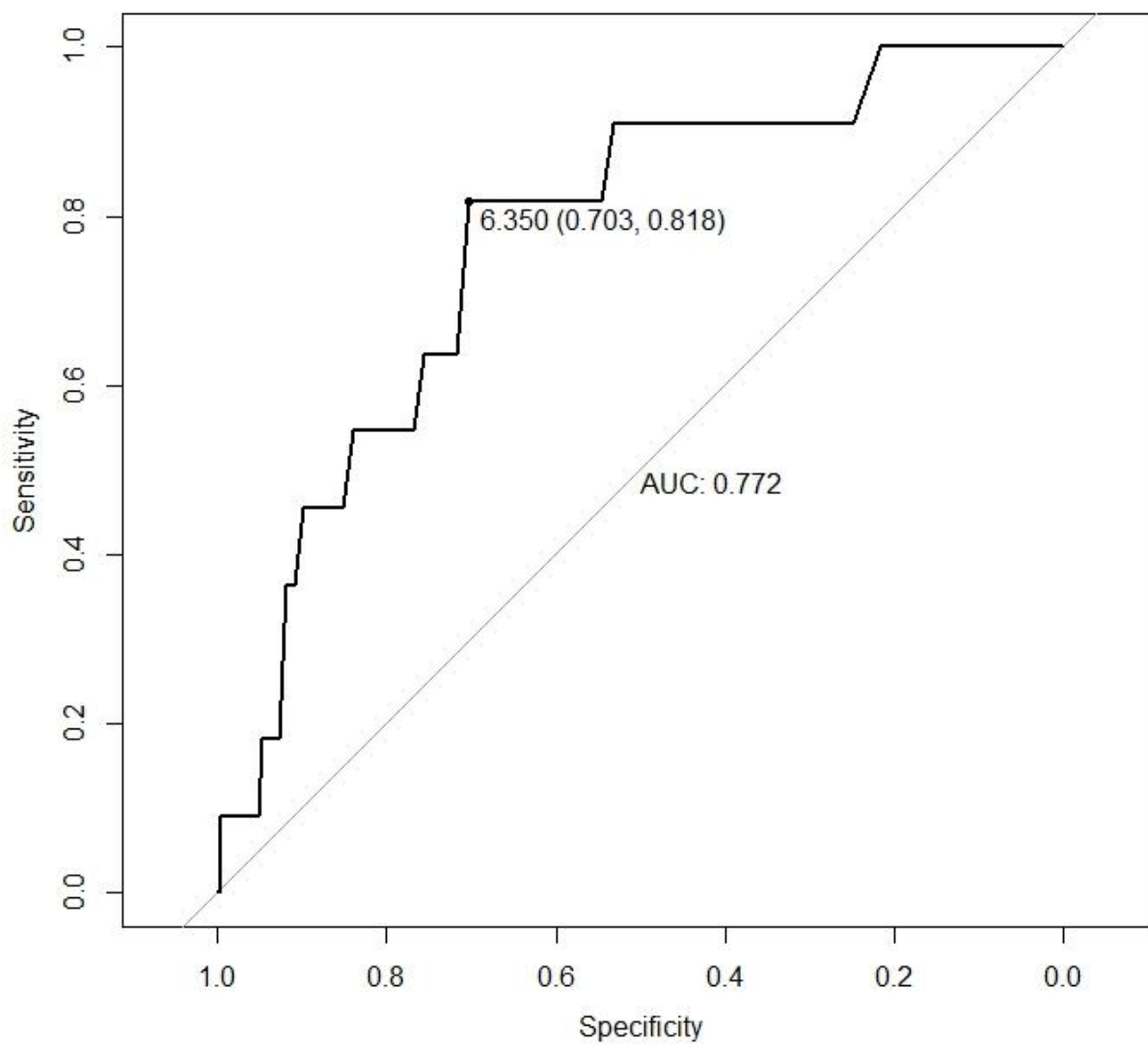
FE = Frazione d'Eiezione; UA = Uric Acid.

Figura 2: Curve di Kaplan-Meier per la mortalità intraospedaliera con i due differenti cut-off adottati (panel A per cut-off 6/7 mg/dL e panel B per cut-off 5.26/5.49 mg/dL).



UA =  
Uric Acid.

Figura 3: Curva ROC del cut-off di 6.35 per la mortalità introspedaliera.



AUC = Area Under the Curve.

## **DISCUSSIONE**

Il risultato principale del nostro studio è la conferma dell'associazione tra acido urico e mortalità intraospedaliera per tutte le cause, dato che si mantiene anche dopo la correzione per tutti i principali fattori confondenti.

A quanto già noto da precedenti studi [159, 161-164] abbiamo cercato di aggiungere l'individuazione di un cut-off specifico per questa popolazione e di valutare la performance diagnostica dei cut-off già individuati in precedenti studi.

Entrambi i cut-off valutati erano in grado di discriminare in modo statisticamente significativo l'incrementata mortalità dei pazienti iperuricemici anche se la performance in termini di Sensibilità (Sn) e Specificità (Sp) presentava alcuni problemi.

Il cut-off classico di 6 mg/dL nelle femmine e di 7 mg/dL nei maschi presentava bassa Sn per entrambi (50 e 56% rispettivamente) con Sp soddisfacente solo per i maschi (81 e 65% rispettivamente).

Un cut-off più basso recentemente individuato dalla letteratura come predittore di eventi ischemici cardiaci (5.26 mg/dL per le femmine e 5.49 mg/dL per i maschi) presentava bassa Sn nel primo gruppo (50%) mentre era altissima nei maschi (100%). Purtroppo per entrambi i sessi si aveva invece scarsa Sp (51 e 56% rispettivamente).

Abbiamo dunque cercato un cut-off ideale per questa specifica popolazione che è stato però individuato necessariamente solo per la popolazione complessiva visti i pochi eventi mortali nelle femmine (3 decessi). Questo era di 6.35 mg/dL con prestazioni decisamente migliori rispetto ai precedenti due (Sn 70.3%; Sp 81.8%).

Un solo precedente studio aveva cercato di individuare un cut-off specifico per la predizione della mortalità intraospedaliera nei pazienti ricoverati per SCA ottenendo 7.5 mg/dL che presentava però una performance peggiore rispetto a quello da noi individuato con una Sn del 64% ed una Sp del 66% [162].

Passando invece agli outcome secondari l'acido urico si è dimostrato significativamente associato all'analisi multivariata sia a variabili indicative di peggior presentazione al

momento del ricovero (scompenso cardiaco, FA ed FE all'ingresso) che di complicanze intra-ricovero (utilizzo di contropulsatore aortico e NIV) che di un peggior risultato sulla ripresa della funzione ventricolare sinistra (FE in dimissione). L'unico outcome che perdeva significatività alla multivariata era la coronaropatia trivasale nella quale il fattore maggiormente determinante era il precedente infarto miocardico con un OR di 4.43 (IC 95% 2.62-7.47,  $p < 0.001$ ). L'acido urico non era invece associato, neanche all'analisi univariata, con il re-infarto, la trombosi intrastent, la nuova rivascolarizzazione non programmata, i sanguinamenti, gli stroke e l'utilizzo di inotropi.

Alcuni dei precedenti studi individuano l'acido urico anche come predittore di eventi cardiovascolari intraricovero (re-infarto e stroke) ma sempre quando valutati in modo aggregato [165-167]. Abbiamo preferito valutare questi end-point singolarmente per capire se veramente vi fosse un valore predittivo sia per i re-infarti che per gli stroke ma questo non è stato individuato.

Un unico studio precedente ha invece valutato l'utilizzo di contropulsatore aortico [166] riportando dati sovrapponibili ai nostri. Il nostro sembra invece essere il primo studio nel quale venga valutata anche l'insufficienza respiratoria con la necessità di utilizzare ventilazione non invasiva, dato che è risultato significativamente associato all'urato al netto dei principali fattori confondenti ed anche della pregressa diagnosi di BPCO.

Per quanto riguarda la presentazione con FA (che complica decisamente il decorso per la necessità di scoagulazione oltre che di doppia antiaggregazione) un solo precedente studio si era focalizzato su quest'analisi [166] rispecchiando il nostro risultato.

Uno dei risultati più significativi, e che sarà poi molto utile per le nostre considerazioni finali, è l'associazione indipendente dell'acido urico con lo scompenso cardiaco (che includeva sia la diagnosi clinica che la classe di Killip  $> 2$ ) e l'FE all'ingresso ed in dimissione. Anche questi dati confermano quanto già descritto in letteratura [159, 162, 163, 165, 168, 169].

Il correlato fisiopatologico relativo all'incremento della mortalità e delle complicanze intra-ospedaliere determinato dall'urato può essere ipotizzato attraverso vari meccanismi che abbiamo già visto nella parte introduttiva: aumento dello stress ossidativo determinato dall'attivazione della xantina ossidasi [104, 170], maggiori dimensioni dell'infarto [172], maggior probabilità di spasmo coronarico [173] e di formazione di trombo completamente ostruente [174].

Anche per quanto riguarda lo scompenso cardiaco e l'FE abbiamo già visto nella parte introduttiva che l'acido urico si correla con lo sviluppo di scompenso cardiaco e con i valori di FE [175-182]. La direzionalità di questa relazione non è però ad oggi completamente chiara e pone dubbi interpretativi relativi alla nostra stessa analisi.

Se infatti sono stati ipotizzati meccanismi per cui l'iperuricemia dovrebbe essere determinante di scompenso cardiaco (stress ossidativo con danno diretto dei miocardiociti e peggior coronaropatia) può anche essere vero il contrario. Infatti l'ischemia relativa del cuore scompensato e l'ipoperfusione periferica sono in grado di determinare una upregolazione della xantina ossidasi [191, 192] con relativo incremento dei valori di acido urico. Sempre per un peggior catabolismo periferico ed un' aumentata morte cellulare da ipoperfusione si viene a determinare un incremento della degradazione delle purine con relativo incremento dell'acido urico.

Secondo questi dati dunque l'incremento dell'acido urico sembrerebbe essere solamente secondario alle alterazioni patologiche che si determinano in corso di scompenso cardiaco e non avere dunque un ruolo primario.

In altri termini, anche se la relazione tra acido urico e gli outcomes primari e secondari prima visti resiste all'analisi multivariata, non possiamo essere pienamente certi che l'iperuricemia di questi pazienti non sia solo l'espressione di una maggior ipoperfusione tissutale acuta. L'iperuricemia potrebbe dunque selezionare semplicemente i pazienti che accedono al ricovero con un quadro clinico peggiore e quindi, chiaramente, con un rischio



aumentato di mortalità, una peggiore FE e la più probabile necessità di ricorrere a interventi invasivi (contropulsatore aortico e NIV) nell'ambito del ricovero stesso.

Questo dubbio è d'altra parte difficile da dirimere trattandosi di pazienti che accedono in ospedale per un evento acuto non prevedibile e che nella maggior parte dei casi non presentano precedenti misurazioni dell'acido urico. Uno studio sicuramente proponibile e che potrebbe aiutare a dirimere questi dubbi potrebbe essere la valutazione successiva dell'andamento dell'acido urico (nei pazienti che non hanno iniziato terapia ipouricemizzante chiaramente) sia durante il ricovero stesso che durante il successivo follow-up.

Il nostro studio presenta alcuni limiti primo tra tutti la già accennata assenza di valori di urato precedenti al ricovero (di difficile raccolta) o di altri valori durante il ricovero o il follow-up. Inoltre, benché la numerosità sia piuttosto ampia, essa è insufficiente per valutare correttamente alcuni outcomes che si sono presentati raramente (es. stroke e re-infarti) e per cui un maggior numero di soggetti avrebbe potuto ottenere risultati differenti.

In conclusione, il nostro studio individua l'urato come determinante indipendente della mortalità intraospedaliera per tutte le cause e di variabili indicative di peggior presentazione al momento del ricovero (scompenso cardiaco, FA ed FE all'ingresso), di complicanze intra-ricovero (utilizzo di contropulsatore aortico e NIV) e di un peggior risultato sulla ripresa della funzione ventricolare sinistra (FE in dimissione). Ulteriori studi con valutazione longitudinale dell'andamento dell'acido urico sono necessari per chiarire definitivamente la direzionalità delle relazioni individuate.

## **BIBLIOGRAFIA**

- [1] Chaudhary, K., Malhotra, K., Sowers, J. & Aroor, A. Uric acid-key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *CardioRenal Med.* 2013; 3: 208–220.
- [2] Gustafsson, D. & Unwin, R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 164.
- [3] Maloberti A, Maggioni S, Occhi L, Triglione N, Panzeri F, Nava S et al. Sex-related relationships between uric acid and target organ damage in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018; 20: 193-200.
- [4] Yamamoto Y, Matsubara K, Igawa G, Kaetsu Y, Sugihara S, Matsuura T et al. Status of uric acid management in hypertensive subjects. *Hypertens Res.* 2007; 30: 549-54.
- [5] Redon P, Maloberti A, Facchetti R, Redon J, Lurbe E, Bombelli M, Mancia G, Grassi G. Gender-related differences in serum uric acid in treated hypertensive patients from central and east European countries: findings from the Blood Pressure control rate and Cardiovascular Risk profile study. *J Hypertens.* 2019 Feb;37(2):380-388.
- [6] Poudel B, Yadav BK, Kumar A, Jha B, Raut KB. Serum uric acid level in newly diagnosed essential hypertension in a Nepalese population: a hospital based cross sectional study. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014; 4: 59-64.
- [7] Reginato AM, Mount DB, Yang I, Choi HK. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:610-21
- [8] 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;165:742-8.
- [9] Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med.* 2004;350:1093-103.
- [10] Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet.* 2004;363:1277-81.
- [11] Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ.* 2008;336:309-12.
- [12] W.B. Kannel, W.P. Castelli, P.M. McNamara, The coronary profile: 12-year follow-up in the Framingham study, *J. Occup. Med.* 1967; 9: 611–619.
- [13] B.F. Culleton, M.G. Larson, W.B. Kannel, D. Levy, Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham heart study, *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 7–13.
- [14] J.G. Wheeler, K.D. Juzwishin, G. Eiriksdottir, V. Gudnason, J. Danesh, Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis, *PLoS Med.* 2005; 2: e76.
- [15] S.K. Zalawadiya, V. Veeranna, S. Mallikethi-Reddy, C. Bavishi, A. Lunagaria, A. Kottam, et al., Uric acid and cardiovascular disease risk reclassification: findings from NHANES III, *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015; 22: 513–518.
- [16] J. Fang, M.H. Alderman, Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and nutrition examination survey, *JAMA* 283 (2000) 2404–2410.
- [17] I. Holme, A.H. Aastveit, N. Hammar, I. Jungner, G. Walldius, Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS), *J. Intern. Med.* 2009; 266: 558–570.
- [18] C. Meisinger, W. Koenig, J. Baumert, A. Doring, Uric acid levels are associated with all cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population: the MONICA/KORA cohort study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 1186–1192.

- [19] L.K. Niskanen, D.E. Laaksonen, K. Nyyssonen, G. Alfthan, H.M. Lakka, T.A. Lakka, et al., Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study, *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1546–1551.
- [20] M.J. Bos, P.J. Koudstaal, A. Hofman, J.C. Witteman, M.M. Breteler, Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study, *Stroke* 2006; 37: 1503–1507.
- [21] Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2006;37(6):1503-7.
- [22] Goldberg RJ, Burchfiel CM, Benfante R, Chiu D, Reed DM, Yano K. Lifestyle and biologic factors associated with atherosclerotic disease in middle-aged men. 20-year findings from the Honolulu Heart Program. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 686–694.
- [23] Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987; 114: 413–419.
- [24] Liese AD, Hense HW, Lowel H, Doring A, Tietze M, Keil U. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg Cohort. *Epidemiology.* 1999; 10: 391–397.
- [25] Persky VW, Dyer AR, Idris-Soven E, Stamler J, Shekelle RB, Schoenberger JA, Berkson DM, Lindberg HA. Uric acid: a risk factor for coronary heart disease? *Circulation.* 1979; 59: 969–977.
- [26] Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J III, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1985; 121: 11–
- [27] Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart.* 1997; 78: 147–153.
- [28] M. Li, X. Hu, Y. Fan, K. Li, X. Zhang, W. Hou, et al., Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis, *Sci. Rep.* 2016; 6: 19520.
- [29] J.H. Chen, S.Y. Chuang, H.J. Chen, W.T. Yeh, W.H. Pan, Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study, *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 225–232.
- [30] H.M. Storhaug, J.V. Norvik, I. Toft, B.O. Eriksen, M.L. Lochen, S. Zykova, et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from the Tromso study, *BMC Cardiovasc. Disord.* 2013; 13: 115.
- [31] F. Braga, S. Pasqualetti, S. Ferraro, M. Panteghini, Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis, *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016; 54: 7–15.
- [32] W.C. Tseng, Y.T. Chen, S.M. Ou, C.J. Shih, D.C. Tarng, Taiwan Geriatric kidney disease research, U-shaped association between serum uric acid levels with cardiovascular and all-cause mortality in the elderly: the role of malnourishment. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7: e007523.
- [33] Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2005;11(32):4145-51.
- [34] Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(11):42.
- [35] Cristine E. Berry Joshua M. Hare. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *The Journal of Physiology.* 2004; 555: 589-606
- [36] Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens* 2007; 25(8): 1583–1589.
- [37] Liang J, Xue Y, Zou C, Zhang T, Song H, Qi L. Serum uric acid and prehypertension among Chinese adults. *J Hypertens* 2009; 27(9): 1761–1765.

- [38] Liu L, Gu Y, Li C, et al.. Serum uric acid is an independent predictor for developing prehypertension: a population-based prospective cohort study. *J Hum Hypertens*. 2017; 31:116–120.
- [39] Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63:102–110.
- [40] Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, Hara S, Roncal-Jimenez CA, Bjornstad P, Nakagawa T, Andres-Hernando A, Sato Y, Jensen T, Garcia G, Rodriguez-Iturbe B, Ohno M, Lanaspá MA, Johnson RJ. Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension From Prehypertension: A 5-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2018;71(1):78-86.
- [41] Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, Facchetti R, Carugo S, Dell'oro R, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens*. 2014;32(6):1237-44.
- [42] Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, Murphey LJ, Brown NJ, Williams GH et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int* 2004; 66(4): 1465–1470.
- [43] Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(12): 3553–3562.
- [44] Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67(5): 1739–1742.
- [45] Glowinska B, Urban M. Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes. *Wiad Lek* 2003; 56(3–4): 109–116.
- [46] Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K. Serum uric acid and the risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *J Hypertens* 2001; 19:1209–1215
- [47] Kramer CK, von Muhlen D, Jassal SK, Barret-Connor E. Serum uric acid levels improve prediction of incident type 2 diabetes in individuals with impaired fasting glucose: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2009; 32:1272–1273.
- [48] Osgood K, Krakoff J, Thearle M. Serum uric acid predicts both current and future components of the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; 11:157–162.
- [49] Zhang ML, Gao YX, Wang X, Chang H, Huang GW. Serum uric acid and appropriate cutoff value for prediction of metabolic syndrome among Chinese adults. *J Clin Biochem Nutr* 2013; 52:38–42
- [50] Chen JH, Hsieh CH, Liu JS, Chuang TJ, Chang HW, Huang CL, et al. The power of serum uric acid in predicting metabolic syndrome diminishes with age in an elderly Chinese population. *J Nutr Health Aging* 2016;20:912–917.17.
- [51] Babio N, Martínez-González MA, Estruch R, Wärnberg J, Recondo J, Ortega-Calvo M, et al. Associations between serum uric acid concentrations and metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25:173–180.
- [52] M.A. Lanaspá, L.G. Sánchez-Lozada, Y.J. Choi, C. Cicerchi, M. Kanbay, C.A. Roncal-Jimenez, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem*; 2012; 287 (48): 40732-40744.
- [53] Y.J. Choi, H.S. Shin, H.S. Choi, J.W. Park, I. Jo, E.S. Oh, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. *Lab Invest*. 2014; 94 (10): 1114-1125.
- [54] F.W. Scott, K.D. Trick, B. Stavric, J.T. Braaten, Y. Siddiqui. Uric acid-induced decrease in rat insulin secretion. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1981; 166 (1): 123-128.

- [55] Spencer HW, Yarger WE, Robinson RR. Alterations of renal function during dietary-induced hyperuricemia in the rat. *Kidney Int.* 1976; 9:489-500.
- [56] Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Lopez-Molina R, Nepomuceno T, Soto V, Avila-Casado C, Nakagawa T, Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Franco M. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am J Physiol* 2007; 292:F1238-F1244.
- [57] Zharikov S, Krotova K, Hu H, Baylis C, Johnson RJ, Block ER, Patel J. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008; 295:C1183-C1190.
- [58] Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, Kang DH, Gordon KL, Watanabe S, Nakagawa T, Lan HY, Johnson RJ. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol* 2002; 282:F991-F997.
- [59] Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA.* 1991;266(21):3008-11.
- [60] M.A. Ogryzlo. Hyperuricemia induced by high fat diets and starvation. *Arthritis Rheum.* 1965; 8 (5): 799-822.
- [61] R.J. Johnson, M.S. Segal, Y. Sautin, T. Nakagawa, D.I. Feig, D.H. Kang, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86 (4): 899-906.
- [62] Fathallah-Shaykh SA, Cramer MT. Uric acid and the kidney. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(6):999-1008.
- [63] Chen YY, Kao TW, Yang HF, Chou CW, Wu CJ, Lai CH et al. The association of uric acid with the risk of metabolic syndrome, arterial hypertension or diabetes in young subjects- An observational study. *Clin Chim Acta.* 2018; 478: 68-73.
- [64] Kackov S, Simundić AM, Nikolac N, Bilusić M. The association of uric acid with glucose and lipids in general population: Croatian cross-sectional study. *Coll Antropol.* 2011; 35: 1055-9.
- [65] Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Kustrzeba-Wojcicka I, Chrzanowska J, Gamian A, Noczynska A. Gender-specific association of serum uric acid with metabolic syndrome and its components in juvenile obesity. *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49: 129-36.
- [66] Kolz M, Johnson T, Sanna S, Teumer A, Vitart V, Perola M et al. Meta-analysis of 28141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet* 2009; 5:e1000504.
- [67] Yu S, Yang H, Guo X, Zheng L, Sun Y. Hyperuricemia is independently associated with left ventricular hypertrophy in post-menopausal women but not in pre-menopausal women in rural Northeast China. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(9):736-41.
- [68] Koren, M. J., Devereux, R. B., Casale, P. N., Savage, D. D. & Laragh, J. H. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 345–352.
- [69] Nambi, V. et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55, 1600–1607.
- [70] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(13): 1318-1327.
- [71] Yoshimura, A. et al. Serum Uric Acid Is Associated With the Left Ventricular Mass Index in Males of a General Population. *Int Heart J.* 2014;55(1):65-70.

- [72] Yamauchi, Y. et al. Is Serum Uric Acid Independently Associated With Left Ventricular Mass Index, Ejection Fraction, and B-Type Natriuretic Peptide Among Female and Male Cardiac Patients? *Int Heart J.* 2017 Aug 3;58(4):562-569.
- [73] Liu CW, Chen KH, Tseng CK, Chang WC, Wu YW, Hwang JJ. The dose-response effects of uric acid on the prevalence of metabolic syndrome and electrocardiographic left ventricular hypertrophy in healthy individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29:30-38.
- [74] Cuspidi, C. et al. Uric acid and new onset left ventricular hypertrophy: Findings from the pamela population. *Am. J. Hypertens.* 2017; 30, 279–285.
- [75] Kurata, A., Shigematsu, Y. & Higaki, J. Sex-related differences in relations of uric acid to left ventricular hypertrophy and remodeling in Japanese hypertensive patients. *Hypertens. Res.* 2005; 28, 133–139.
- [76] Mitsuhashi, H. et al. Uric acid and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Circ. J.* 2009; 73, 667–672.
- [77] Matsumura, K., Ohtsubo, T., Oniki, H., Fujii, K. & Iida, M. Gender-related association of serum uric acid and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Circ. J.* 2006; 70, 885–888.
- [78] Zhang, C. et al. Gender-related differences in the association between serum uric acid and left ventricular mass index in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Biol. Sex Differ.* 2016; 7, 22.
- [79] Cuspidi, C. et al. Lack of Association Between Serum Uric Acid and Organ Damage in a Never-Treated Essential Hypertensive Population at Low Prevalence of Hyperuricemia. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20, 678–685.
- [80] Campo, C. et al. Hyperuricemia, low urine urate excretion and target organ damage in arterial hypertension. *Blood Press.* 2003; 12, 277–283.
- [81] Tsioufis, C. et al. The controversial role of serum uric acid in essential hypertension: relationships with indices of target organ damage. *J Hum Hypertens* 2005; 19, 211–217.
- [82] Ichihara, S. et al. Angiotensin II type 2 receptor is essential for left ventricular hypertrophy and cardiac fibrosis in chronic angiotensin II-induced hypertension. *Circulation.* 2001; 104, 346–351.
- [83] Yokoyama, T. et al. Tumor necrosis factor-alpha provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation.* 1997; 95, 1247–1252.
- [84] Rao, G. N., Corson, M. A. & Berk, B. C. Uric acid stimulates smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor a-chain expression. *J. Biol. Chem.* 1991; 266, 8604–8608.
- [85] Cipolli, J. A. A. et al. Relationship between serum uric acid and internal carotid resistive index in hypertensive women: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2012; 12, 52.
- [86] Gómez-Marcos, M. A. et al. Relationship between uric acid and vascular structure and function in hypertensive patients and sex-related differences. *Am. J. Hypertens.* 2013; 26, 599–607.
- [87] Mutluay, R. et al. Uric acid is an important predictor for hypertensive early atherosclerosis. *Adv. Ther.* 29, 276–286 (2012).
- [88] Viazzi, F. et al. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 45, 991–996 (2005).
- [89] Cicero, A. F. G. et al. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur. J. Intern. Med.* 37, 38–42 (2017).
- [90] Antonini-Canterin F, Di Nora C, Pellegrinet M, Vriz O, La Carrubba S, Carerj S, Zito C, Matescu A, Ravasel A, Cosei I, Popescu BA. Effect of uric acid serum levels on carotid arterial stiffness and intima-media thickness: A high resolution Echo-Tracking Study. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2019;89(1).

- [91] Bae JS, Shin DH, Park PS, Choi BY, Kim MK, Shin MH, Lee YH, Chun BY, Kim SK. The impact of serum uric acid level on arterial stiffness and carotid atherosclerosis: the Korean Multi-Rural Communities Cohort study. *Atherosclerosis*. 201;231(1):145-51.
- [92] Oikonen M, Wendelin-Saarenhovi M, Lyytikäinen LP, Siitonen N, Loo BM, Jula A, Seppälä I, Saarikoski L, Lehtimäki T, Hutri-Kähönen N, Juonala M, Kähönen M, Huupponen R, Viikari JS, Raitakari OT. Associations between serum uric acid and markers of subclinical atherosclerosis in young adults. The cardiovascular risk in Young Finns study. *Atherosclerosis*. 2012; 223: 497-503.
- [93] Iribarren C, Folsom AR, Eckfeldt JH, McGovern PG, Nieto FJ. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities*. *Ann Epidemiol*. 1996;6:331-40.
- [94] Maloberti A, Meani P, Varrenti M, Giupponi L, Stucchi M, Vallerio P, Giannattasio C. Structural and Functional Abnormalities of Carotid Artery and Their Relation with EVA Phenomenon. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015;22(4):373-9.
- [95] Kumral E, Karaman B, Orman M, Kabaroglu C. Association of uric acid and carotid artery disease in patients with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2014;130(1):11-7.
- [96] Feng L, Hua C, Sun H, Qin LY, Niu PP, Guo ZN, Yang Y. Association between Serum Uric Acid Level and Carotid Atherosclerosis in Chinese Individuals Aged 75 Years or Older: A Hospital-Based Case-Control Study. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(4):508-512.
- [97] Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):1038-44.
- [98] Patetsios P, Song M, Shutze WP, Pappas C, Rodino W, Ramirez JA, Panetta TF. Identification of uric acid and xanthine oxidase in atherosclerotic plaque. *Am J Cardiol*. 2001;88(2):188-91.
- [99] Rao, G. N., Corson, M. A. & Berk, B. C. Uric acid stimulates smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor  $\alpha$ -chain expression. *J. Biol. Chem*. 1991; 266: 8604–8608.
- [100] Kanellis, J. et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*. 2003; 41: 1287–1293.
- [101] Tan C. et al. Associations of matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 concentrations with carotid atherosclerosis, based on measurements of plaque and intima-media thickness. *Atherosclerosis*. 2014; 232: 199.
- [102] Hirata A. et al. High serum S100A8/A9 levels and high cardiovascular complication rate in type 2 diabetics with ultrasonographic low carotid plaque density. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2012; 97: 82.
- [103] Li Q, Zhou Y, Dong K, Wang A, Yang X, Zhang C, Zhu Y, Wu S, Zhao X. The Association between Serum Uric Acid Levels and the Prevalence of Vulnerable Atherosclerotic Carotid Plaque: A Cross-sectional Study. *Sci Rep*. 2015;5:10003.
- [104] Ginsberg MH, Kozin F, O'Malley M, McCarty DJ. Release of platelet constituents by monosodium urate crystals. *J Clin Invest* 1977;60:999–1007.
- [105] Bian S, Guo H, Ye P, Luo L, Wu H, Xiao W. Serum uric Acid level and diverse impacts on regional arterial stiffness and wave reflection. *Iran J Public Health*. 2012;41(8):33-41.
- [106] Chen X, Li Y, Sheng CS, Huang QF, Zheng Y, Wang JG. Association of serum uric acid with aortic stiffness and pressure in a Chinese workplace setting. *Am J Hypertens*. 2010; 23: 387-92.
- [107] Park JS, Kang S, Ahn CW, Cha BS, Kim KR, Lee HC. Relationships between serum uric acid, adiponectin and arterial stiffness in postmenopausal women. *Maturitas*. 2012; 73: 344-8.



- [108] Shin JY, Lee HR, Shim JY. Significance of high-normal serum uric acid level as a risk factor for arterial stiffness in healthy Korean men. *Vasc Med*. 2012; 17: 37-43.
- [109] Bae U, Shim JY, Lee HR, Shin JY. Serum carcinoembryonic antigen level is associated with arterial stiffness in healthy Korean adult. *Clin Chim Acta*. 2013; 415: 286-9.
- [110] Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Gomez-Sanchez L, Gomez-Sanchez M, Garcia-Ortiz L. Relationship between uric acid and vascular structure and function in hypertensive patients and sex-related differences. *Am J Hypertens*. 2013; 26: 599-607.
- [111] Cicero AF, Salvi P, D'Addato S, Rosticci M, Borghi C. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens*. 2014; 32: 57-64.
- [112] Baena CP, Lotufo PA, Mill JG, Cunha RDS, Benseñor IJ. Serum uric acid and pulse wave velocity among healthy adults: Baseline data from the brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *American Journal of Hypertension*. 2015; 28: 966-70.
- [113] Mehta T, Nuccio E, McFann K, Madero M, Sarnak MJ, Jalal D. Association of Uric Acid With Vascular Stiffness in the Framingham Heart Study. *Am J Hypertens*. 2015; 28: 877-83.
- [114] Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Vyssoulis G, Bratsas A, Baou K, Tzamou V, Aznaouridis K, Dima I, Lazaros G, Stefanadis C. Association of serum uric acid level with aortic stiffness and arterial wave reflections in newly diagnosed, never-treated hypertension. *Am J Hypertens*. 2011; 24: 33-9.
- [115] Mulè G, Riccobene R, Castiglia A, D'Ignoto F, Ajello E, Geraci G, Guarino L, Nardi E, Vaccaro F, Cerasola G, Cottone S. Relationships between mild hyperuricaemia and aortic stiffness in untreated hypertensive patients. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014; 24: 744-50.
- [116] Tsioufis C, Kyvelou S, Dimitriadis K, Syrseloudis D, Sideris S, Skiadas I, Katsi V, Stefanadi E, Lalos S, Mihas C, Poulakis M, Stefanadis C. The diverse associations of uric acid with low-grade inflammation, adiponectin and arterial stiffness in never-treated hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2011; 25: 554-9.
- [117] Canepa M, Viazzi F, Strait JB, Ameri P, Pontremoli R, Brunelli C et al. Longitudinal Association Between Serum Uric Acid and Arterial Stiffness: Results From the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2017; 69(2):228-235.
- [118] Ding XH, Wang X, Cao R, Yang X, Xiao W, Zhang Y et al. A higher baseline plasma uric acid level is an independent predictor of arterial stiffness: A community-based prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(6):e5957.
- [119] Johnson, R. J. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003; 41: 1183–1190
- [120] Tian TT, Li H, Chen SJ, Wang Q, Tian QW, Zhang BB, Zhu J, He GW, Lun LM, Xuan C. Serum Uric Acid as an Independent Risk Factor for the Presence and Severity of Early-Onset Coronary Artery Disease: A Case-Control Study. *Dis Markers*. 2018;2018:1236837.
- [121] Kumbhalkar S, Deotale R. Association between Serum Uric Acid Level with Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *J Assoc Physicians India*. 2019;67(4):29-32.
- [122] Egas-Izquierdo M, Wong-Achi X, Alvarado-Villa G, Mautong H. Relation between serum uric acid levels with the degree of coronary artery disease: A prospective study from Ecuador. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31(1):8-14
- [123] Sinan Deveci O, Kabakci G, Okutucu S, Tulumen E, Aksoy H, Baris Kaya E, Evranos B, Aytemir K, Tokgozoglu L, Oto A. The association between serum uric acid level and coronary artery disease. *Int J Clin Pract*. 2010;64(7):900-7
- [124] Lv S, Liu W, Zhou Y, Liu Y, Shi D, Zhao Y, Liu X, Alhelal JW, Ravuru KSS. Hyperuricemia and severity of coronary artery disease: An observational study in adults 35 years of age and younger with acute coronary syndrome. *Cardiol J*. 2019;26(3):275-282.

- [125] Ma QQ, Yang XJ, Yang NQ, Liu L, Li XD, Zhu K, Fu Q, Wei P. Study on the levels of uric acid and high-sensitivity C-reactive protein in ACS patients and their relationships with the extent of the coronary artery lesion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20(20):4294-4298.
- [126] Gaubert M, Marlinge M, Alessandrini M, Laine M, Bonello L, Fromonot J, Cautela J, Thuny F, Barraud J, Mottola G, Rossi P, Fenouillet E, Ruf J, Guieu R, Paganelli F. Uric acid levels are associated with endothelial dysfunction and severity of coronary atherosclerosis during a first episode of acute coronary syndrome. *Purinergic Signal*. 2018; 14(2):191-199.
- [127] Duran M, Kalay N, Akpek M, Orscelik O, Elcik D, Ocak A, Inanc MT, Kasapkara HA, Oguzhan A, Eryol NK, Ergin A, Kaya MG. High levels of serum uric acid predict severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Angiology*. 2012;63(6):448-52
- [128] Xing Y, Guo JT, Gai LY, Liu B, Luo DL. Association of Uric Acid and C-reactive Protein with the Severity of Coronary Artery Disease Using SYNTAX Score and Clinical SYNTAX Score. *Heart Surg Forum*. 2019;22(3):E247-E252.
- [129] Karabağ Y, Rencuzogullari I, Çağdaş M, Karakoyun S, Yesin M, Atalay E, Çağdaş ÖS, Gürsoy MO, Burak C, Tanboğa HI. Association of serum uric acid levels with SYNTAX score II and long term mortality in the patients with stable angina pectoris who undergo percutaneous coronary interventions due to multivessel and/or unprotected left main disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(1):1-7
- [130] Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, Marino P, Suryapranata H, De Luca G; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Impact of sex on uric acid levels and its relationship with the extent of coronary artery disease: A single-centre study. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):241-8.
- [131] Ekici B, Kütük U, Alhan A, Töre HF. The relationship between serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease. *Kardiol Pol*. 2015;73(7):533-8.
- [132] Yu J, Han J, Mao J, Guo L, Gao W. Association between serum uric acid level and the severity of coronary artery disease in patients with obstructive coronary artery disease. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(6):1039-45.
- [133] Xiong Z, Zhu C, Qian X, Zhu J, Wu Z, Chen L. Predictors of clinical SYNTAX score in coronary artery disease: serum uric acid, smoking, and Framingham risk stratification. *J Invasive Cardiol*. 2011 Dec;23(12):501-4.
- [134] Tasić I1,, Kostić S, Stojanović NM, Skakić V, Cvetković J, Djordjević A, Karadžić M, Djordjević D, Andonov S, Stoičkov V, Tasić D, Vanka M, Lović D. Significance of asymptomatic hyperuricemia in patients after coronary events. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78(4):312-317.
- [135] Zand S, Shafiee A, Boroumand M, Jalali A, Nozari Y. Serum uric Acid is not an independent risk factor for premature coronary artery disease. *Cardiorenal Med*. 2013;3(4):246-53.
- [136] Petersen TS, Madsen TV, Jespersen JB, Larsen A, Schmidt EB, Christensen JH. Uric acid in patients with angiographically documented coronary heart disease. *Acta Cardiol*. 2006 Oct;61(5):525-9.
- [137] De Luca G, Secco GG, Santagostino M, Venegoni L, Iorio S, Cassetti E, Verdoia M, Coppo L, Di Mario C, Bellomo G, Marino P; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Uric acid does not affect the prevalence and extent of coronary artery disease. Results from a prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 May;22(5):426-33.
- [138] Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, Cassetti E, Nardin M, Bellomo G, Aimaretti G, Marino P, Sinigaglia F, De Luca G; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Impact of diabetes on uric acid and its relationship with the extent of coronary artery disease and platelet aggregation: a single-centre cohort study. *Metabolism*. 2014 May;63(5):640-6

- [139] Sun Y, Yu X, Zhi Y, Geng S, Li H, Liu T, Xu K, Chen L, Wu C, Qi G. A cross-sectional analysis of the relationship between uric acid and coronary atherosclerosis in patients with suspected coronary artery disease in China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 Aug 16;14:101.
- [140] Zhang JW, He LJ, Cao SJ, Yang Q, Yang SW, Zhou YJ. Association of serum uric acid and coronary artery disease in premenopausal women. *PLoS One*. 2014;9(9):e106130.
- [141] Eyuboglu M. Gender differences in the prognostic role of uric acid and confounding factors. *J Cardiol*. 2016;67(5):483.
- [142] Maynard C, Litwin PE, Martin JS, Weaver WD. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. Results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry. *Arch Intern Med*. 1992;152(5):972-6.
- [143] Demir Ş, Karakoyun G, Kanadasi M. Elevated high sensitivity C-reactive protein and uric acid levels in coronary artery ectasia. *Acta Biochim Pol*. 2014;61(4):687-91.
- [144] Sarlı B, Baktır AO, Sağlam H, Arınç H, Kurtul S, Karadağ Z, Katlandur H, Akpek M, Kaya MG. No relevant association between coronary artery ectasia and mean platelet volume, gamma-glutamyltransferase and uric acid levels. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2013;41(7):598-603
- [145] Duran M, Ornek E, Murat SN, Turfan M, Vatankulu MA, Ocak A, Doger C, Yalcin AA, Demircelik MB. High levels of serum uric acid impair development of coronary collaterals in patients with acute coronary syndrome. *Angiology*. 2012;63(6):472-5.
- [146] Uysal OK, Sahin DY, Duran M, Turkoglu C, Yildirim A, Elbasan Z, Ozkan B, Tekin K, Kunak AU, Yilmaz Y, Kaya MG, Gur M, Cayli M. Association between uric acid and coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease. *Angiology*. 2014 Mar;65(3):227-31
- [147] Kasapkara HA, Topsakal R, Yarlioglu M, Yarlioglu G, Dogdu O, Ardic I, Akpek M, Kaya MG. Effects of serum uric acid levels on coronary collateral circulation in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis*. 2012;23(7):421-5.
- [148] Tavil Y, Sen N, Hizal F, Açıkgöz SK, Taşoğlu I, Topal S, Yalçın MR. Relationship between elevated levels of serum uric acid and saphenous vein graft disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008 Jan;36(1):14-8.
- [149] Saito Y, Kitahara H, Nakayama T, Fujimoto Y, Kobayashi Y. Relation of Elevated Serum Uric Acid Level to Endothelial Dysfunction in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(4):362-367.
- [150] Joseph J, Velasco A, Hage FG, Reyes E. Guidelines in review: Comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for the diagnosis and management of patients with stable coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(2):509-515.
- [151] C. Bickel, H.J. Rupprecht, S. Blankenberg, G. Rippl, G. Hafner, A. Daunhauer et al., Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002; 89: 12–17.
- [152] T. Okura, J. Higaki, M. Kurata, J. Irita, K. Miyoshi, T. Yamazaki, et al., Elevated serum uric acid is an independent predictor for cardiovascular events in patients with severe coronary artery stenosis: subanalysis of the Japanese coronary artery disease (JCAD) study. *Circ J*. 2009; 73: 885–891.
- [153] D.B. Spoon, A. Lerman, A.D. Rule, A. Prasad, R.J. Lennon, D.R. Holmes, et al., The association of serum uric acid levels with outcomes following percutaneous coronary intervention. *J Interv Cardiol*. 2010; 23: 277–283.
- [154] G. Silbernagel, M.M. Hoffmann, T.B. Grammer, B.O. Boehm, W. Marz, Uric acid is predictive of cardiovascular mortality and sudden cardiac death in subjects referred for coronary angiography. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23: 46–52.

- [155] G. Ndrepepa, S. Braun, L. King, M. Fusaro, T. Tada, S. Cassese, et al., Uric acid and prognosis in angiography-proven coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2013; 43: 256–266.
- [156] Christoph Bickel, Hans J. Rupprecht, Stefan Blankenberg, Gerd Rippin, Gerd Hafner, Alexander Daunhauer, Klaus-Peter Hofmann, and Jurgen Meyer. Serum Uric Acid as an Independent Predictor of Mortality in Patients With Angiographically Proven Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2002;89:12–17.
- [157] Ndrepepa G, Braun S, Haase HU, Schulz S, Ranftl S, Hadamitzky M, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A. Prognostic value of uric acid in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2012;109(9):1260-5
- [158] Tucharre M, Herman R, Rohla M, Hauser C, Farhan S, Freynhofer MK, Huber K, Weiss TW. Uric acid is associated with long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2018;270:173-179.
- [159] Basar N, Sen N, Ozcan F, Erden G, Kanat S, Sokmen E, Isleyen A, Yuzgecer H, Ozlu MF, Yildirimkaya M, Maden O, Covic A, Johnson RJ, Kanbay M. Elevated serum uric acid predicts angiographic impaired reperfusion and 1-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Investig Med*. 2011;59(6):931-7.
- [160] He C, Lin P, Liu W, Fang K. Prognostic value of hyperuricemia in patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2019 Apr;49(4):e13074.
- [161] Bitar Omidvar, a Fazlollah Ayatollahi, a and Mohammad Alastib. The prognostic role of serum uric acid level in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *J Saudi Heart Assoc*. 2012 Apr; 24(2): 73–78.
- [162] Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M, Tei C, Hiraoka H, Sonoda M, Tsuchihashi K, Shimoyama N, Honda T, Ogata Y, Matsui K, Ogawa H; Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (the Japanese Acute Coronary Syndrome Study). *Am J Cardiol*. 2005;96(4):489-95.
- [163] Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Sori A, Bernardo P, Gensini GF. Uric acid in the acute phase of ST elevation myocardial infarction submitted to primary PCI: its prognostic role and relation with inflammatory markers: a single center experience. *Int J Cardiol*. 2010 Jan 21;138(2):206-9.
- [164] Wang R, Mei B, Liao X, Lu X, Yan L, Lin M, Zhong Y, Chen Y, You T. Determination of risk factors affecting the in-hospital prognosis of patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):243.
- [165] Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Picariello C, Gensini GF. Uric acid in the early risk stratification of ST-elevation myocardial infarction. *Intern Emerg Med*. 2012;7(1):33-9.
- [166] Kaya MG, Uyarel H, Akpek M, Kalay N, Ergelen M, Ayhan E, Isik T, Cicek G, Elcik D, Sahin O, Cosgun SM, Oguzhan A, Eren M, Gibson CM. Prognostic value of uric acid in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;109(4):486-91.
- [167] Akpek M, Kaya MG, Uyarel H, Yarlioglu M, Kalay N, Gunebakmaz O, Dogdu O, Ardic I, Elcik D, Sahin O, Oguzhan A, Ergin A, Gibson CM. The association of serum uric acid levels on coronary flow in patients with STEMI undergoing primary PCI. *Atherosclerosis*. 201;219(1):334-41.
- [168] Nadkar MY, Jain VI. Serum uric acid in acute myocardial infarction. *J Assoc Physicians India*. 2008;56:759-62.

- [169] Nozari Y1, Geraiely B. Correlation between the serum levels of uric acid and HS-CRP with the occurrence of early systolic failure of left ventricle following acute myocardial infarction. *Acta Med Iran.* 2011;49(8):531-5.
- [170] Lanza GA, Scalone G, Barone L, Infusino F, Coviello I, Di Monaco A et al. Platelet reactivity and endothelial function in children of patients with early acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2042-2049
- [171] Sarkar S, Paul BK, Chakraborty PK, Akhter S, Hossain MM, Hoque MR, Sarkar SR, Ferdousi S, Yesmin M. Association between Metabolic Syndrome and Acute Myocardial Infarction (AMI). *Mymensingh Med J.* 2016 Oct;25(4):628-634
- [172] Mandurino-Mirizzi A, Crimi G, Raineri C, Pica S, Ruffinazzi M, Gianni U, Repetto A, Ferlini M, Marinoni B, Leonardi S, De Servi S, Oltrona Visconti L, De Ferrari GM, Ferrario M. Elevated serum uric acid affects myocardial reperfusion and infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2018;19(5):240-246
- [173] Nishino M, Mori N, Yoshimura T, Nakamura D, Lee Y, Taniike M, Makino N, Kato H, Egami Y, Shutta R, Tanouchi J, Yamada Y. Higher serum uric acid and lipoprotein(a) are correlated with coronary spasm. *Heart Vessels.* 2014 Mar;29(2):186-90.
- [174] Kobayashi N, Asai K, Tsurumi M, Shibata Y, Okazaki H, Shirakabe A, Goda H, Uchiyama S, Tani K, Takano M, Shimizu W. Impact of Accumulated Serum Uric Acid on Coronary Culprit Lesion Morphology Determined by Optical Coherence Tomography and Cardiac Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Cardiology.* 2018;141(4):190-198.
- [175] E. Krishnan, Hyperuricemia and incident heart failure, *Circ. Heart Fail.* 2009; 2: 556–562.
- [176] O.J. Ekundayo, L.J. Dell'Italia, P.W. Sanders, D. Arnett, I. Aban, T.E. Love, et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study, *Int. J. Cardiol.* 2010; 142: 279–287.
- [177] R.V. Desai, M.I. Ahmed, G.C. Fonarow, G.S. Filippatos, M. White, I.B. Aban, et al. Effect of serum insulin on the association between hyperuricemia and incident heart failure, *Am. J. Cardiol.* 2010; 106: 1134–1138.
- [178] S.G. Wannamethee, O. Papacosta, L. Lennon, P.H. Whincup, Serum uric acid as a potential marker for heart failure risk in men on antihypertensive treatment: the British regional heart study, *Int. J. Cardiol.* 2018; 252: 187–192.
- [179] L. Tamariz, A. Harzand, A. Palacio, S. Verma, J. Jones, J. Hare, Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis, *Congestive Heart Fail.* 2011; 17: 25–30.
- [180] H. Huang, B. Huang, Y. Li, Y. Huang, J. Li, H. Yao, et al., Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis, *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16: 15–24.
- [181] Gu J, Fan YQ, Zhang HL, Zhang JF, Wang CQ. Serum uric acid is associated with incidence of heart failure with preserved ejection fraction and cardiovascular events in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(3):560-567.
- [182] E. Krishnan, A. Hariri, O. Dabbous, B.J. Pandya, Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction, *Congestive Heart Fail.* 2012; 18: 138–143.
- [183] W. Doehner, M. Rauchhaus, V.G. Florea, R. Sharma, A.P. Bolger, C.H. Davos, et al., Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance, *Am. Heart J.* 2001; 141: 792–799.
- [184] Norvik JV, Schirmer H, Ytrehus K, Storhaug HM, Jenssen TG, Eriksen BO, Mathiesen EB, Løchen ML, Wilsgaard T, Solbu MD. Uric acid predicts mortality and ischaemic stroke in subjects with diastolic dysfunction: the Tromsø Study 1994-2013. *ESC Heart Fail.* 2017;4(2):154-161.

- [185] Georgiopoulos G, Tsioufis C, Kalos T, Magkas N, Roussos D, Chrysohoou C, Sarri G, Syrmali K, Georgakopoulos P, Tousoulis D. Serum Uric Acid is Independently Associated with Diastolic Dysfunction in Apparently Healthy Subjects with Essential Hypertension. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(1):99-106.
- [186] Iwashima, Y. et al. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension*. 2006; 47: 195–202.
- [187] Cicoira, M. et al. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Am. Heart J*. 2002; 143: 1107–1111.
- [189] Gromadzinski, L., Januszko-Giergielewicz, B. & Pruszczyk, P. Hyperuricemia is an independent predictive factor for left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med*. 2015; 24: 47–54.
- [188] Lin, J. C. et al. Gout, not hyperuricemia alone, impairs left ventricular diastolic function. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 323.
- [190] Nogi, S. et al. Serum uric acid is associated with cardiac diastolic dysfunction among women with preserved ejection fraction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2015; 309: H986-94.
- [191] H. Sakai, T. Tsutamoto, T. Tsutsui, T. Tanaka, C. Ishikawa, M. Horie, Serum level of uric acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic marker in patients with congestive heart failure, *Circ. J*. 2006; 70: 1006–1011.
- [192] A. Boueiz, M. Damarla, P.M. Hassoun, Xanthine oxidoreductase in respiratory and cardiovascular disorders, *Am. J. Phys. Lung Cell. Mol. Phys*. 2008; 294: L830–L840.
- [193] W. Doehner, E.A. Jankowska, J. Springer, M. Lainscak, S.D. Anker, Uric acid and xanthine oxidase in heart failure - emerging data and therapeutic implications, *Int. J. Cardiol*. 2016; 213: 15–19.
- [194] L. Tamariz, S. Agarwal, E.Z. Soliman, A.M. Chamberlain, R. Prineas, A.R. Folsom, et al., Association of serum uric acid with incident atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study), *Am. J. Cardiol*. 2011; 108: 1272–1276.
- [195] F. Valbusa, L. Bertolini, S. Bonapace, L. Zenari, G. Zoppini, G. Arcaro, et al. Relation of elevated serum uric acid levels to incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus, *Am. J. Cardiol*. 2013; 112: 499–504.
- [196] S. Kawasoe, T. Kubozono, S. Yoshifuku, S. Ojima, N. Oketani, M. Miyata, et al. Uric acid level and prevalence of atrial fibrillation in a Japanese general population of 285,882, *Circ. J*. 2016; 80: 2453–2459.
- [197] Pak S, Yatsynovich Y, Valencia D, Chen T. Serum Uric Acid and Atrial Fibrillation: Meta-analysis. *Crit Pathw Cardiol*. 2018;17(3):161-166.
- [198] Chao TF, Hung CL, Chen SJ, Wang KL, Chen TJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen SA. The association between hyperuricemia, left atrial size and new-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):4027-32.
- [199] Li S, Cheng J, Cui L, Gurol ME, Bhatt DL, Fonarow GC, Benjamin EJ, Xing A, Xia Y, Wu S, Gao X. Cohort Study of Repeated Measurements of Serum Urate and Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e012020.
- [200] Kawasoe S, Kubozono T, Yoshifuku S, Ojima S, Miyata M, Miyahara H, Maenohara S, Ohishi M. Uric Acid Level and New-Onset Atrial Fibrillation in the Japanese General Population - Longitudinal Study. *Circ J*. 2018;83(1):156-163.
- [201] N. Maharani, M. Kuwabara, I. Hisatome, Hyperuricemia and atrial fibrillation, *Int. Heart J*. 2016; 57: 395–399.
- [202] Viridis A et al. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years. *Hypertension*. 2019; accepted.
- [203] Casiglia E. et al. Uric acid and fatal and non fatal cardiac events. Submitted to *J of Hypertension*.

- [204] Desideri G, Viridis A, Casiglia E, Borghi C; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension. Exploration into Uric and Cardiovascular Disease: Uric Acid Right for heArt Health (URRAH) Project, A Study Protocol for a Retrospective Observational Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018;25(2):197-202.
- [205] Stamp LK, Merriman TR, Singh JA. Expert opinion on emerging urate-lowering therapies. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2018; 23(3): 201-209.
- [206] Beattie, C. J. et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension.* 2014; 64: 1102–1107.
- [207] P. Higgins, M.R. Walters, H.M. Murray, K. McArthur, A. McConnachie, K.R. Lees, et al. Allopurinol reduces brachial and central blood pressure, and carotid intima-media thickness progression after ischaemic stroke and transient ischaemic attack: a randomised controlled trial. *Heart.* 2015; 100(14): 1085-1092.
- [208] M.P. Kao, D.S. Ang, S.J. Gandy, M.A. Nadir, J.G. Houston, C.C. Lang, et al. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(7): 1382-1389.
- [209] Goicoechea, M. et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1388–1393.
- [210] Zhang, T., Pope, J. E. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56(7):1144-1153.
- [211] L. Grimaldi-Bensouda, A. Alperovitch, E. Aubrun, N. Danchin, M. Rossignol, L. Abenham, et al. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(5): 836-842.
- [212] M. Goicoechea, S. Garcia de Vinuesa, U. Verdalles, E. Verde, N. Macias, A. Santos, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term Follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65(4): 543-549.
- [213] Huang Y, Zhang C, Xu Z, Shen J, Zhang X, Du H, Zhang K, Zhang D. Clinical Study on efficacy of allopurinol in patients with acute coronary syndrome and its functional mechanism. *Hellenic J Cardiol.* 2017;58(5):360-365.
- [214] Roberto Pontremoli. The role of urate-lowering treatment on cardiovascular and renal disease: evidence from CARES, FAST, ALL-HEART, and FEATHER studies. *Current Medical Research and Opinion.* 2017; 33: 27-32.
- [215] White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Gunawardhana L; CARES Investigators. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200-1210.
- [216] MacDonald TM, Ford I, Nuki G, Mackenzie IS, De Caterina R, Findlay E, Hallas J, Hawkey CJ, Ralston S, Walters M, Webster J, McMurray J, Perez Ruiz F, Jennings CG; Members of the FAST Study Group. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open.* 2014;4(7):e005354
- [217] Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, Hisatome I, Waki M, Uchiyama K, et al. Febuxostat for cerebral and cardiovascular events Prevention Study (FREED) investigators. *Eur Heart J.* 2019;40(22):1778-1786.
- [218] Mackenzie IS, Ford I, Walker A, Hawkey C, Begg A, Avery A, et al; ALL-HEART study group. Multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded end point trial of the efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: protocol of the ALL-HEART study. *BMJ Open.* 2016;6(9):e013774.
- [219] T. Ukai, C.P. Cheng, H. Tachibana, A. Igawa, Z.S. Zhang, H.J. Cheng, et al.,

Allopurinol enhances the contractile response to dobutamine and exercise in dogs with pacing-induced heart failure. *Circulation*. 2001; 103: 750–755.

[220] H.E. Cingolani, J.A. Plastino, E.M. Escudero, B. Mangal, J. Brown, N.G. Perez, The effect of xanthine oxidase inhibition upon ejection fraction in heart failure patients: la plata study. *J Card Fail*. 2006; 12: 491–498.

[221] A.D. Gavin, A.D. Struthers, Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart Failure. *Heart*. 2005; 91: 749–753.

[222] J.M. Hare, B. Mangal, J. Brown, C. Fisher Jr., R. Freudenberger, W.S. Colucci, et al., Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure: Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 2301–2309.

[223] M.M. Givertz, K.J. Anstrom, M.M. Redfield, A. Deswal, H. Haddad, J. Butler, et al., Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study. *Circulation*. 2015; 131: 1763–1771.

[224] Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011;173(6):676-82.

[225] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.