

# Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Ürik Asit Düzeyi ile Risk Faktörlerinin ve Komplikasyonların İlişkisi

Gülru Ulugerger Avcı \*, Ayşen Helvacı \*\*, Yunus Avcı \*, İsmail Polat Canbolat \*\*\*, Murat Dursun \*\*\*\*

\*Yıldızeli Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, \*\*S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü,

\*\*\*Kağıthane Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, \*\*\*\*Bahçelievler Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü

## ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda akut koroner sendrom için risk faktörü olduğunu düşündüğümüz kan ürik asit düzeyinin bu hastalık üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Aralık 2012-Şubat 2013 tarihleri arasında, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde ve Dahiliye kliniklerinde, akut koroner sendrom tanısıyla yatmış hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Toplam 117 olgu ile yaş, cinsiyet ve kronik hastalıklar bakımından hasta grubuyla benzer nitelikte olan 35 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Alt gruplara da ayrılan olgu ve kontrol grubunun; yaşları, cinsiyetleri, biyokimyasal parametreleri, ek hastalıkları, komplikasyonları ve ürik asit düzeyleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Olgularda ortalama ürik asit düzeyi  $6,10 \pm 1,80$  mg/dl olarak saptandı. Ürik asit düzeyi tüm olguların %33,3'ünde yüksek bulundu. Kontrol grubu hastalarının ortalama ürik asit düzeyi  $6,47 \pm 2,16$  mg/dl saptandı ve hastaların %45,7'sinde yüksek bulundu. Ürik asit yüksekliğinin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak kalp yetersizliği olan hastalarda akut koroner sendrom sonrası ürik asit yüksekliği saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Tartışma:** Çalışmamızda ürik asit düzeyi ile akut koroner sendrom arasında doğrudan bir ilişki bulunmamıştır. Yalnızca kalp yetersizliği olan hastalarda ürik asit düzeyleri kalp yetersizliği olmayanlara oranla yüksek bulunduğundan, bu sonucun kalp yetersizliğinde kullanılan ilaçlarla ya da böbrek kanlanma bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** akut koroner sendrom, kalp yetersizliği, risk faktörleri, ürik asit

## ABSTRACT

**Association Between Uric Acid Levels and Complications and Risk Factors in Patients with Acute Coronary Syndrome**

**Objective:** In our study, investigation of the effects of blood uric acid level in Acute Coronary Syndromes was aimed.

**Material and Method:** The charts of the patients diagnosed with Acute Coronary Syndrome in Coronary Intensive Care Unit and Internal Medicine Department of Okmeydanı Training and Research Hospital between October 2012 and February 2013 were retrospectively reviewed. A total of 117 cases were included in the study. 35 cases which are similar to the patient group in terms of age, sex, and chronic diseases were also included as control group. They were compared in terms of age, sex, biochemical parameters, comorbidities, complications, and blood uric acid levels.

**Results:** Average uric acid value of patient group was  $6.10 \pm 1.80$  mg/dL. Uric acid levels were high in 33% of cases. Average uric acid levels in control group patients was  $6.47 \pm 2.16$  mg/dl and were high at 45% in the control group. The difference in elevations in uric acid levels were not statistically significant between the two groups. However, acute coronary syndrome in patients with previous heart failure resulted in high uric acid levels and this was found statistically significant.

**Discussion:** We think that there was no direct association between uric acid levels and acute coronary syndrome. We found higher uric acid levels in patients with heart failure. We think that this result may be associated with the drugs which were used for heart failure or renal perfusion disorder.

**Keywords:** acute coronary syndrome, heart failure, risk factors, uric acid

## GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Stabil ol-

mayan göğüs ağrısından akut miyokart enfarktüsüne kadar değişebilen farklı klinik tablolarla karşımıza çıkan akut koroner sendrom temelde aterosklerotik plağın rol aldığı progressif, sistemik ve multifaktöryel

Alındığı Tarih: 26.10.2014

Kabul Tarihi: 25.12.2014

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Murat Dursun, Bahçelievler Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü, İstanbul

e-posta: mrt\_drsn@hotmail.com

bir hastalıktır <sup>(1)</sup>. Yaş, cinsiyet, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon, aile öyküsü ve sigara içimi gibi iç ve dış faktörlerin akut miyokart enfarktüsü riskini belirgin olarak arttırdığı bilinmektedir <sup>(2)</sup>. Miyokart enfarktüsü ile ilgili başka risk faktörleri de araştırılmaktadır.

Kan ürik asit düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışma ürik asit düzeylerindeki artışın kalp-damar hastalıkları mortalitesi, koroner arter hastalıklarının ortaya çıkışındaki rolü için bir risk faktörü olduğunu belirtse de, bu ilişki kesinleşmiş değildir <sup>(3)</sup>. Koroner kalp hastalıkları ve ürik asit arasındaki ilişkinin tam anlaşılmasıyla serum ürik asit seviyelerinin düşürülmesine yönelik tedavilerin değeri artacaktır. Çalışmamızda kan ürik asit düzeyinin, akut koroner sendromlar üzerine olan etkilerini araştırmayı hedefledik.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Aralık 2012-Şubat 2013 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde ve Dâhiliye kliniklerinde akut koroner sendrom (AKS) tanısıyla yatmış kişilerin dosyaları retrospektif olarak tarandı. On sekiz yaş üstü toplam 117 AKS olgusu (58 kadın, 59 erkek) çalışmaya alındı. Aynı zamanda yaş, cinsiyet ve kronik hastalıklar bakımından hasta grubu ile benzer nitelikte 35 olgu (17 kadın, 18 erkek) kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hiperürisemi yapabilecek hastalık veya ilaç kullanma öyküsü olanlar çalışmadan dışlandı. Çalışmada AKS'li olgular; ilk 24 saatte ki (12 saat

açlık sonrası) biyokimyasal parametreleri, koroner arter hastalığı için risk faktörü kabul edilen diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı ve hastane içinde gelişmiş komplikasyonlar (aritmi, reiskemi, kalp yetersizliği) açısından değerlendirilmiştir. Hastalara ait serum numunelerinde ürik asit konsantrasyonu Olympus AU 2700 otoanalizöründe enzimatik renk testi ile spektrofotometrik olarak belirlendi. Cihazın prospektüs bilgilerine göre ürik asitin normal referans değerleri erkekte 3,5-7,2 mg/dL, kadında 2,6-6,5 mg/dL olarak kabul edildi. Verilerin aritmetik ortalamaları alındı ve standart sapmaları hesaplandı. Kategorik değişkenlerin birbirilerine göre dağılımları ki-kare, Mann-Whitney veya Fisher's exact test ile değerlendirildi. Ortalamaları bağımsız gruplar için T testi ile kıyaslandı. İki nicel özelliğin birbiriyle ilişkisi Pearson korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık seviyesi p≤0.05 olarak kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 15.0 istatistik paket programı kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmada olgu grubundaki 58'i kadın, 59'u erkek toplam 117 hastanın yaşları 19-101 arasındaydı. Kontrol grubuna yaşları 38-92 arasında değişen 35 hasta (17 kadın, 18 erkek) alındı. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastalar cinsiyet oranı, eşlik eden hastalık sıklığı, sigara alışkanlık sıklığı, hiperlipidemi sıklığı, ürik asit yüksekliğinin sıklığı ve diğer biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldı. Olgu alt grupları ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Olgu grubunda ortalama ürik asit (ÜA) değeri 6,10±1,80

**Tablo 1. Olgu alt grupları ile kontrol grubunun genel özellikleri ve laboratuvar verileri.**

	NSTEMI	STEMI	USAP	Kontrol Grubu	p
Cinsiyet (K)	53,30 %	44,00 %	46,90 %	48,60 %	0,86
DM	41,70 %	44,00 %	15,60 %	31,40 %	0,053
HT	60,00 %	52,00 %	56,30 %	62,90 %	0,84
KKY	13,30 %	20,00 %	28,10 %	8,60 %	0,14
KAH	38,30 %	44,00 %	40,60 %	20,00 %	0,17
Sigara Öyküsü	46,70 %	36,00 %	46,90 %	40,00 %	0,77
Hiperlipidemi	43,30 %	48,00 %	25,00 %	28,60 %	0,15
Ürik Asit Yüksekliği	33,30 %	24,00 %	40,60 %	45,70 %	0,33
Üre (mg/dl)	47,67±17,75	40,64±15,31	40,38±11,17	47,54±20,29	0,1
Kreatinin (mg/dl)	0,88±0,17	0,84±0,17	0,86±0,16	0,82±0,21	0,53
LDL (mg/dl)	129,33±49,13	120,64±35,62	109,75±37,11	106,69±49,45	0,07
Trigliserit (mg/dl)	140,98±98,28	131,08±66,42	134,72±61,38	147,29±75,45	0,87
ÜA (mg/dl)	6,24±1,77	5,48±1,64	6,33±1,90	6,47±2,16	0,21

NSTEMI: ST Yükselmeziz Miyokart Enfarktüsü, STEMI: ST Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü, USAP: Unstabil Anjina Pektoris, KKY: Konjestif kalp yetersizliği

mg/dl saptandı ve olguların 39'unda (% 33,3) yüksek tespit edildi. Kontrol grubunda ortalama ÜA değeri 6,47±2,16 mg/dl saptandı ve % 45,7'sinde ÜA yüksek tespit edildi. ÜA yüksekliği ile tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

**Tablo 2. Ortalama ürik asit değeri ile olgu alt grupları ve kontrol grubu karşılaştırması.**

	NSTEMI	STEMI	USAP	Kontrol Grubu	p
ÜA (mg/dl)	6,24±1,77	5,48±1,64	6,33±1,90	6,47±2,16	0,21

Olgu grubunda cinsiyete göre ÜA dağılımları incelendi. Erkek hastalarda ÜA düzeyi daha yüksek saptandı. Ancak, gruplar arasında ortalama ÜA değeri istatistiki açıdan anlamlı fark göstermedi (p=0,307). Olgu grubunda diyabetik hastalarda ÜA düzeyleri incelendi. Diyabetik hastalarda ortalama ÜA değeri daha düşüktü, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,542). Olgu grubundaki hipertansiyonlu hastalarda ÜA düzeyleri incelendi. Ortalama ÜA değeri açısından hipertansiyonlu olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,987). Olgu grubunda kalp yetersizliği olan hastalarda ÜA düzeyleri incelendi. Önceden kalp yetersizliği tanısı alan hasta grubunda ÜA değeri daha yüksek saptandı, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p=0,047).

Olgu grubunda gelişen komplikasyonlar incelendi. Aritmi, reiskemi ve kalp yetersizliği gelişimine bakıldığında olgu alt grupları ile arasında anlamlı fark saptanmadı. Komplikasyon gelişen grupta ÜA dağılımları incelendiğinde ÜA yüksekliği ile kalp yetersizliği, reiskemi ve aritmi gelişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi.

## TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ÜA'nın bir risk faktörü olarak yeri uzun yıllardır tartışılmaktadır. İlk olarak Gertler ve ark. (4) yarım yüzyıl önce koroner arter hastalığı (KAH) ile ÜA arasında kompleks etkileşimler olabileceğini işaret etmişlerdir. Patetsios ve ark. (5) yaptıkları bir çalışmada, aterosklerotik plaklardaki ÜA miktarında ve plak endotelial ve düz kas hücrelerindeki ksantin oksidaz aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik saptamışlardır. Bu aktivite artışı pürin öncülerinden ÜA oluşumuna

ve aterosklerotik plaklarda ÜA birikimine neden olmaktadır.

The GREek Atorvastatin and Coronary-Heart-Disease Evaluation ve the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension çalışmaları; ÜA düzeyinin aterosklerotik KAH gelişimine etkisi ve farmakolojik tedavi ile serum ÜA düzeylerinin düşürülmesinin olası olumlu etkilerinin olabileceğini gündeme getirmiştir (6,7). A Preventive Cardiology Information System çalışmasında yüksek riskli kardiyovasküler hastalıklarda tüm nedenlere bağlı mortalite için ÜA düzeylerinin bağımsız bir öngördürücü olduğu ve her 1 mg/dl'lik serum ÜA artışının ölüm riskini % 39 artırdığı gösterilmiştir (8). 2010 yılında Lazzeri C ve ark.'nın (9) yaptığı çalışmada, PCI yapılan STEMI hastalarında hastalığın akut fazında ÜA yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

ÜA'yı KAH ve tüm nedenlerden ölümlerle ilişkili bulan çalışmaların yanı sıra, bulguları farklı olan çalışmalar da mevcuttur. ARIC çalışması 8 yıl takip edilen 13504 sağlıklı erkek ve kadında, serum ÜA'nın düzeylerini her iki cinste de KAH ile ilişkili bulmamıştır (10). ÜA'in kardiyovasküler hastalık veya tüm nedenli ölümlerde neden ilişkisine sahip olmadığı ve görünüşteki ilişkinin ÜA'nın ilişkili olduğu diğer risk faktörlerinden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır (11). Sekiz binin üzerindeki katılımcının 13 yıl süreyle takip edilmesi sonucunda, NIPPON çalışması da, yaş ve diğer risk faktörlerinin ayarlanmasından sonra, ÜA düzeyleri ile tüm nedenlerden ölüm, KAH veya inme arasında bir ilişki saptamamıştır (12). Yine 2008'de yapılan bir çalışmada, ÜA ile KAH ilişkisi incelenmiş ve özellikle yaşlı ve post-menopozal kadın KKY'li ve inme geçirmiş hastalarda ÜA mortalite ile ilişkili bulunmuştur (13).

Çalışmamızda, AKS ve ÜA yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Olgu grubu ve kontrol grubu arasındada kan ÜA düzeyi ile ilgili ilişki saptanmadı. Çalışmada kontrol grubunun KKY, HT, DM gibi benzer ek hastalıklara sahip olmasının, ÜA düzeyini yüksek bulmamıza neden olabileceği ve istatistiksel olarak anlamlılığın bu nedenle oluşmadığı düşünüldü. Cinsiyete göre ÜA ilişkisi araştırıldı. Erkek hastalarda ortalama ÜA düzeyi daha fazla saptandı. Ancak, ortalama ÜA düzeyine göre kadın erkek arasında anlamlı fark saptanmadı. MY Nadkar,

VI Jain <sup>(14)</sup> 2008 yılındaki çalışmasında ÜA seviyeleri arasında erkek ve kadın arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken; daha önceden Japonya'da Kojima ve ark.'nın <sup>(15)</sup> 2005 yılında yapmış olduğu çalışmada erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek ÜA düzeyleri tespit edilmiştir. Yine Avusturya erkeklerinde yapılan prospektif uzun süreli bir çalışmada serum ÜA ve KV mortalite riski ilişkili bulunmuştur <sup>(16)</sup>.

Olgu grubundaki hipertansif hastalarda ÜA yüksekliği araştırıldı. Hipertansiyonu olmayanlarla karşılaştırıldı. Ortalama ÜA değerine göre gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. MY Nadkar, VI Jain <sup>(14)</sup> yaptığı çalışmasında da bizimle benzer sonuçlar bulunmuştu. Ancak Kojima S <sup>(15)</sup>, Sakamoto T <sup>(15)</sup>, Johnson RJ ve ark.'nın <sup>(17)</sup> yapmış olduğu çalışmada hipertansiyonda hiperüriseminin arttığı gösterilmiştir.

Olgu grubunda diyabetik olan ve olmayan hastalarda ÜA yüksekliği değerlendirildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tuomilhto ve ark.'nın <sup>(18)</sup> 1988 yılında yayınlanan çalışmasında diyabetik hastalarda ÜA yüksekliğini anlamlı bulmazken, Safi ve ark.'nın <sup>(19)</sup> yaptıkları çalışmalarda Tip 2 DM hastalarında hiperürisemi sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Farklı çalışmalarda farklı sonuçlarının çıkması; çalışmaların farklı bölgelerde yaşayan, beslenme alışkanlıkları aynı olmayan, farklı etnik gruplar üzerinde yapılmasından kaynaklanabileceğini düşündürdü.

Çalışmada ÜA yüksekliği olgu grubundaki kronik KAH olan ve olmayan grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermedi. MY Nadkar, VI Jain <sup>(14)</sup> 2008 yılındaki çalışmasında KAH öyküsü bulunan hastalarda ÜA ile ilişkisini anlamlı bulmazken, Kojima ve ark.'nın <sup>(15)</sup> yaptığı çalışmada İKH olan hastalarda daha yüksek ÜA seviyeleri saptanmış, bu hastalar Killip sınıflamasına göre daha yüksek bir mortalite ile seyretmiştir. Yapılan bir prospektif çalışmanın meta-analizinde KAH'ta bazal ÜA düzeyi mortalite ile ilişkili bir gösterge olarak saptanmıştır <sup>(20)</sup>.

Çalışmada olgu grubunda önceden kalp yetersizliği olan hastalarda ÜA düzeyi kalp yetersizliği olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Kalp yetersizliği ile ÜA yüksekliği arasında anlamlı ilişki MY Nadkar, VI Jain <sup>(14)</sup> 2008 yılında ki çalışmasında, Cicoira ve ark.'nın <sup>(21)</sup> yaptığı çalışmada ve benzer

birçok çalışmada gösterilmiştir <sup>(22)</sup>.

Çalışmada AKS komplikasyonları incelendi. Kalp yetersizliği, reiskemi ve aritmi gelişimine göre olgu alt grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Komplikasyon gelişen grupta ÜA dağılımları incelendi. Kalp yetersizliği, iskemi ve aritmi gelişen grupta ÜA yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bazı çalışmalarla uyumlu, bazı çalışmalarla ise uyumsuzdu.

Sonuç olarak, ÜA ile AKS arasında doğrudan bir ilişki bulunmadığı görüşündeyiz. KAH ve kardiyovasküler risk faktörlerinden HT, DM ile ÜA arasında bir ilişki bulamadık. ÜA yüksekliğinin cinsiyetle de ilişkisi yoktu. Akut koroner sendromun komplikasyonlu olması ile ÜA yüksekliği arasında bir bağlantı bulamadık. Yalnızca kalp yetersizliği olan hastalarda ÜA düzeyleri kalp yetersizliği olmayanlara oranla yüksek bulundu. Bu sonucun kalp yetersizliğinde kullanılan ilaçlarla ya da böbrek kanlanması bozukluğu ile ilişkili olabileceği kanısındayız. Literatürdeki çelişkili sonuçlar nedeniyle ÜA düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite ilişkisi konusunda çalışmalar yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
2. Fuster V et al. Atherogenesis and its determinants. *Hurst's The Heart*. Volume 3.2002.
3. Fang J Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study,1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000;283:2404-2410. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.18.2404>
4. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951;34:1421-1431. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-34-6-1421>
5. Patetsios P, Song M, Shutze WP, et al. Identification of uric acid and xanthine oxidase in atherosclerotic plaque. *Am J Cardiology* 2001;88:188-191. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)01621-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01621-6)
6. Athyros VG1, Elisaf M, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Milionis HJ, Mikhailidis DP. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:589-599 GREACE Study Collaborative Group. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.12.023>

7. Hoiegggen A Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004;65:1041-1049. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x>
8. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hoogwerf BJ. The lipid accumulation product and all-cause mortality in patients at high cardiovascular risk: a PreCIS database cohort study. *Arthritis Rheum* 2008;58:623-630. <http://dx.doi.org/10.1002/art.23121>
9. Lazzeri C, Valente S, Chiostrri M, et al. 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;138:206-209. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.06.024>
10. Moriarity JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 2000;10:136-143. [http://dx.doi.org/10.1016/S1047-2797\(99\)00037-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1047-2797(99)00037-X)
11. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131:137. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003>
12. Sakata K, Hashimoto T, Ueshima H, Okayama A: NIPPON DATA 80 Research Group. Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: NIPPON DATA 80, 1980-1994. National integrated projects for prospective observation of non-communicable diseases and its trend in the aged. *Eur J Epidemiol* 2001;17:461-819. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1013735717961>
13. Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol* 2008;125:232-239. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.11.094>
14. Nadkar MY and Jain VI. Serum Uric Acid in Acute Myocardial Infarction, *JAPI* 2008, pp.759-761.
15. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, et al. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (Japanese Acute Coronary Syndrome Study). *Am J Cardiol* 2005;96:489-495. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.04.007>
16. Strasak A, Ruttman E, Brant L, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clin Chem* 2008;54:273-284. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2007.094425>
17. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, et al. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:431-440. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.08.035>
18. Tuomilhetto J, Zimmet P, Evawolf. Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of FIJI. *Am J Epidemiol* 1988;127:321-336.
19. Safi AJ, Mahmood R, Khan MA, Haq A. Association of serum Uric Acid with type II diabetes mellitus. *J Postgrad Med Inst* 2004;18:59-63.
20. Zhao G, Huang L, Song M. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2013;231:61-68.
21. Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, et al. Elevated Serum Uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2002;143:1107-1111. <http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2002.122122>
22. Olexa P, Olexova M, Gonsorcik J, et al. Uric acid a marker for systemic, inflammatory response in patients with congestive heart failure? *Wien Klin Wochenschr* 2002;28:211-215.