



Kardiyorenal Sendromu Olan Hastalarda Serum Ürik Asid Düzeyi ile Sistolik Disfonksiyon Arasındaki İlişki

The Association of Uric Acid and Systolic Dysfunction in Patients with Cardiorenal Syndrome

Hamide Karagöz, Abdullah Cerit, Alişan Zırtıloğlu, Mehmet Emin Pişkinpaşas.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Özet / Abstract

Amaç: Çalışmalarda kardiyovasküler hastalık ile artmış ürik asit arasında ilişki gösterilmiştir. Biz bu çalışmada kardiyorenal sendromu olan hastalarda serum ürik asid düzeyi ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Yöntemler: Kardiyorenal sendromu olan hastalarda retrospektif olarak klinik bulguları, ekokardiyografik ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesine başvurmış 180 hasta çalışmaya alındı. Hastaları EF ölçümüne göre; EF < %30 olanlar ve EF %30-45 arasında olanlar olarak ikiye ayırdık.

Bulgular: Sistolik disfonksiyon ilerledikçe serum ürik asid seviyesi de ilişkili olarak artmaktadır. Bizim çalışmamızda kardiyorenal sendromu olan hastalarda iki grup arasında serum ürik asid düzeyi ve EF değerleri arasında anlamlı fark saptandı (p<0,01).

Sonuç: Birçok çalışmada artmış ürik asit seviyesi kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda artmış ürik asit seviyelerinin sol ventrikül sistolik disfonksiyon derecesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hiperürisemi kardiyorenal sendromu olanlarda sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili bir artmış oksidatif metabolizma belirteci olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyorenal sendrom, kalp yetmezliği, ventrikül sistolik disfonksiyon, ürik asid, ejeksiyon fraksiyonu

Objective: Studies have shown that increased levels of serum uric acid (SUA) are associated with cardiovascular diseases. In this study we investigated the effect of EF(ejection fraction) levels on serum uric acid levels in patients with cardiorenal syndrome.

Methods: We retrospectively assessed clinical characteristics, echocardiological and biochemical variables in patients with cardiorenal syndrome. 180 patients admitted to the Istanbul Education and Research Hospital were included into the study. Patients were divided into 2 groups according to EF measurements; 30-45%, <30% respectively.

Results: As systolic dysfunction progresses, levels of serum uric acid also elevated. In our study there was a significant difference between EF measurement and serum uric acid in two groups with the cardiorenal syndrome (p<0.01).

Conclusion: Elevated uric acid (UA) levels have been associated with cardiovascular disease in studies. Our results consistently demonstrated that elevated uric acid levels were independently associated with the degree of left ventricular systolic dysfunction. Hyperuricemia is also a marker of impaired oxidative metabolism, which correlates with left ventricular systolic dysfunction in patients with the cardiorenal syndrome.

Key Words: Cardiorenal syndrome, heart failure, ventricular systolic dysfunction, uric acid, ejection fraction

Giriş

Kardiyorenal sendromlu hastalarda ürik asit yüksekliğinin mortalite ve morbidite ilişkisi bilinmektedir. Ancak kardiyorenal sendromlu hastalarda ürik asit düzeyinin artışının bozulmuş renal atılımından dolayı mı, yoksa sistolik disfonksiyona bağlı Ksantin Oksidaz (XO) aktivitesinin artışının sonucu mu olduğu bilinmemektedir. Bu sorunun cevabı kardiyorenal sendromlu hastalarda takip ve tedavinin renal replasman ağırlıklı ya da kardiyak fonksiyonların düzeltilmesine yönelik gerçekleşmesi konusunda aydınlatıcı olacaktır. Bizim hipotezimiz kardiyorenal sendromda ürik asit yüksekliğinin ağırlıklı olarak bozulmuş renal atımdan ötürü olmadığı, kardiyak sistolik disfonksiyonunun sonucu XO aktivitesinin artışına bağlı olduğudur. Çalışmamıza Glomerül Filtrasyon Hızı (GFR) <60 mL olan ve kardiyak disfonksiyonu birlikte bulunan kardiyorenal sendromlu hastaları dahil ettik. Çalışmamızdaki hastaların renal disfonksiyonları benzer iken, kardiyak sistolik disfonksiyonları farklı iki grup oluşturuldu. Çalışmanın sonucunda ürik asit seviyesinin renal fonksiyon bozukluğu benzer olmasına karşın, kardiyak sistolik fonksiyondan etkilendiğini gösterirse; kardiyorenal sendromlu hastalarda ürik asit seviyesinin ana belirleyicisinin kardiyak disfonksiyona bağlı doku hipoksisi ve bunun sonucunda XO aktivitesinin artması olduğunu düşüneceğiz.

Yöntemler

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesine 2007-2012 yılları arasında başvuran kronik böbrek yetmezliği tanısı ile takip edilmekte olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dosya bilgilerinden demografik bilgiler (yaş, cinsiyet), komorbid hastalıklar (diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği), laboratuvar parametreleri (hemoglobin, hematokrit, mcv, platelet, pdw, mpv, ürik asit, glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, albumin, total bilirubin, direkt bilirubin, sodyum, potasyum), ekokardiyografik parametreleri (ejeksiyon fraksiyonu (%), sol ventrikül diyastol sonu çapı, septal duvar kalınlığı, sol ventrikül arka duvar kalınlığı, sol atriyum çapı, pulmoner arter basıncı) alındı.

Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence:

Hamide Karagöz, S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 459 67 70
E-posta: h_karagoz@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received Date:
26.09.2012

Kabul Tarihi/Accepted Date:
08.10.2012

© Copyright 2013 by Available online at
www.istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2013 Makale metnine
www.istanbulmedjergisi.org web sayfasından
ulaşılabilir.

Hastaları sol ventrikül kitlesi devereux formülü ile hesaplandı: Sol ventrikül kitlesi=1,04 x [(sol ventrikül diyastol sonu çapı + İnterventriküler septal duvar kalınlığı+sol ventrikül arka duvar kalınlığı)³-(sol ventrikül diyastol sonu çapı)³]-13,6 gr.

Hastaların glomerular filtrasyon hızı kısa MDRD formülü ile hesaplandı. (FORMÜL: Glomerüler Filtrasyon Hızı=186* SerumKreat-1,154* Yaş-0,203* Cinsiyet*İrk.) Glomerular filtrasyon hızı (GFR) 60 mL/dk altında olan hastalar çalışmaya alındı.

GFR<60 mL/dk olan hastalar ejeksiyon fraksiyonu değerlerine göre EF %45-%30 arasında olan ve EF<%30 olan iki gruba ayrıldı. EF %45-%30 arasında olan 104 hasta, EF<%30 olan 76 hasta çalışmaya alındı. İki grup arasında laboratuvar parametrelerinden; hemoglobin, hematokrit, mcv, platelet, pdw, mpv, ürik asit, glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, albumin, total bilirübin, direkt bilirübin, sodyum, potasyum değerleri karşılaştırıldı. Ekokardiyografik parametrelerinden; sol ventrikül diyastol sonu çapı septal duvar kalınlığı, sol ventrikül arka duvar kalınlığı, sol atriyum çapı, pulmoner arter basıncı değerleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Kontrol ve vaka gruplarına ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında "Student t" testi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçların anlamlılık düzeyi "p" değeri ile yorumlanmıştır. p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bulgular

GFR değeri <60 mL/dk olan hastalar çalışmada yer aldı. Hastalar EF %45-%30 arasında olan ve EF<%30 olanlar olarak iki gruba ayrıldı.EF %45-%30 olan grupta 104 hasta (52 kadın, 52 erkek), EF<%30 olan grupta 76 hasta (38 kadın, 38 erkek) çalışmaya alındı (Tablo 1).

Tüm hastalarda kalp yetmezliği tanısı ve klinik bulguları mevcuttu. Hastaların tümünün GFR değeri <60 mL/dk'dı. İlk grupta EF ortalaması %40,2 ikinci grupta EF ortalaması %25,4 saptandı. İki grup arasında EF düzeyi açısından anlamlı fark mevcuttu (p<0,01). Her iki grupta da kadın ve erkek oranı %50 olarak saptandı.

Hemoglobin, hematokrit ve MCV değerlerinde iki grup arasında fark saptanmadı.RDW değerleri EF% 35-40 olan grupta EF< 40 olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.024).

Glukoz, üre, kreatinin ve GFR değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu EF<%30 olan grupta GFR ortalaması 31,9mL/dk, EF%30-45 olan grupta GFR ortalaması 29,3 saptandı.

Hasta grupları arasında total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol açısından fark saptanmadı.

İki grup arasında EF, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol atriyum çapı açısından anlamlı fark saptandı. Septal duvar kalınlığı, sol ventrikül arka duvar kalınlığı açısından anlamlı fark saptanmadı.

EF<%30 olan grupta ürik asit ortalaması 9,6 mg, EF %30-45 arasında olan grupta ürik asit ortalaması 8,4 mg saptandı (p<0,01).

Çalışmamızda hastalarda diabetes mellitus tanısı EF<30 olan grupta 36 hastada (%47), EF%30-45 olan grupta 46 hastada (%44) saptanmıştır.

Tartışma

Serum ürikasit seviyesi insan vücudunda oksidatif stres indeksidir(1). Ürik asit seviyesi dolaşımdaki Ksantin Oksidaz (XO) aktivitesinin derecesini yansıtır. XO sistemi reaktif oksijen radikallerinin önemli bir kaynağıdır.

Kardiyak disfonksiyon doku hipoksisine yol açar. Doku hipoksisinin sonucu olarak inflamatuvar sitokinlerin düzeyi yükselir ve ayrı-

Tablo 1. Grupların özellikleri

	N	EF <% 30 olanlar	EF %30-45 olanlar	p değeri
Hasta sayısı		76	104	
Yaş		72,5±7,8	72,6±9,5	
Cinsiyet (K/E)		36/36	51/53	
Ürik asit	76/104	9,6±3	8,4±2,3	0,004
HGB	76/104	10,7±2	10,4±1,7	0,3
HCT	76/104	33,1±5,7	32,1±5,5	0,21
MCV	76/104	86,6±11,3	90,3±11,0	0,03
PLT	76/104	218,9±96,2	218,4±83,4	0,96
PDW	76/104	32,9±20,2	32±19,2	0,94
RDW	76/104	16,7±2,7	15,9±2,1	0,02
MPV	76/104	9,4±1,6	8,7±1,3	<0,01
Glukoz	76/104	134,5±66	137,9±60,2	0,73
Üre	76/104	133,2±50,1	123,7±63,7	0,28
Kreatinin	76/104	2,8±1,5	3,9±2,2	0,07
GFR	76/104	31,9±15,8	29,3±18,3	0,31
Total kolesterol	69/95	147,5±43,8	161,5±48,6	0,059
Trigliserid	79/97	121,7±90,2	137,9±94,7	0,27
HDL kolesterol	70/95	33,9±13,1	38,3±15,8	0,06
LDL kolesterol	70/97	91,2±34,3	96,4±38,1	0,36
Albumin	71/98	3,5±0,5	3,5±0,6	0,4
Sodyum	75/104	135,9±5	137,9±5,4	0,01
Potasyum	75/104	4,5±0,8	4,5±0,7	0,9
HGA1c	32/40	7,6±1,4	7,7±1,4	0,4
EF%	76/104	25,4±4,4	40,2±4	<0,01
Sol ventrikül diyastol sonu çapı	75/104	58,3±7,8	53,9±6,1	<0,01
Sol ventrikül sistol sonu çapı	73/98	47,8±8,7	40,4±6,3	<0,01
Septal duvar kalınlığı	73/104	10,9±2,2	11,4±2	0,11
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı	73/104	10,6±1,8	10,9±1,6	0,2
Sol ventrikül kitlesi	72/104	328022,9±95629,7	303050,6±76894,	0,06
Sol atriyum çapı	74/102	45,6±6,8	42,9±6	<0,01

EF: Ejection Fraction; GFR: Glomerular Filtration Rate; HCT: Hematocrit; HDL: High density lipoprotein; HGA1C: Hemoglobin A1C; HGB: Hemoglobin; LDL: Low Density Lipoprotein; MCV: Mean Corpuscular Volume; MPV: Mean Platelet Volume; PDW: Platelet Distribution Width; PLT: Platelet; RDW: Red Cell Distribution Width

ca XO aktivitesi de artar. Hem inflamatuvar sitokinlerin hem de XO aktivitesinin artışı sonucu gelişen reaktif oksijen radikalleri vasküler endotel disfonksiyonunu daha ileri düzeye bozar.

Reaktif oksijen radikallerinin artışı kardiyak hipertrofinin gelişmesi, aşırı interstisyel fibrozis, kalp kasında eksitasyon kontraksiyon mekanizmasını baskılayarak miyokard kontraktilesini bozma, miyokard enfarktüsü sonrası sol ventrikülün yeniden yapılanmasını bozma, apoptozis aktivasyonu gibi olumsuz kardiyak sonuçların gelişmesine katkıda bulunur (2-6).

Serum ürik asit seviyesinin artışına yol açan bir diğer durum renal atılımın azalmasıdır. Kalp yetmezliği düzeyine göre, doku hipoksisi sonucu serum laktat düzeyindeki artış ve laktatın proksimal tübülde organik anyon değişiminde ürik asit ile yarışması üriner ürik asit atılımını daha da azaltır (7). Üç farklı yolla serum ürik asit düzeyi düşürülebilir;renal absorpsiyonu inhibe ederek (benzbromarone kullanımı), ürik asit atılımını artırarak (probenesid kullanımı) ve ksantin oksidaz inhibisyonu ile olmaktadır (8-10). Çalışmalar, allopurinol kullanımıyla XO yolunun inhibisyonu sonucu endotel fonksiyon bozukluğunun iyileştiğini, diğer ürik asit seviyesini azaltıcı yolların etkilemediğini göstermiştir. XO yolu kardiyak problemlerdeki endotel disfonksiyonunun fizyopatolojisinde önemli yer tutmaktadır.

Ürik asidin kendisinin de kardiyovasküler ve renal fonksiyonlarda patofizyolojik rolünün olduğu düşünülmektedir. In vitro çalışmalarda; vasküler düz kas proliferasyonunu uyarak intrarenal vasküler hastalık, sistemik ve glomerüler hipertansiyon ve renal hasara yol açtığı gösterilmiştir (11). Hiperurisemi, primer pulmoner hipertansiyonda, kardiyak indekste azalma ile sağ ve sol atrial basınçta artma, iskemik kalp hastalığında veya dilate kardiyomyopatiye sağ ve sol atriyal basınçlarda artma gibi kötü hemodinamik ekokardiyografik parametreler ile de ilişkili bulunmuştur (12). Japon erkelerde yapılan bir çalışmada yüksek ürik asit seviyeleri ile sol ventrikül hipertrofisi arasında ilişki saptanmıştır. Sonuçlar normotansif ve hipertansif subgruplarda da benzerdir (13). İleri evre kalp yetmezliğinde hiperurisemi kötü sonuçlar için bir risk faktörüdür ve mortaliteyi artırdığı saptanmıştır (14). Ayrıca hiperurisemi, insülin duyarlılığını da bozar. Bozulmuş insülin duyarlılığı da kalp yetmezliği patofizyolojisinde intrinsik bir faktördür (15). Yarım yüzyıldır ürik asit artışı ile kardiyovasküler kötü sonuçlar arasında ilişki tariflenmiştir. İlk olarak koroner arter hastalığında tanımlanmış, ama yakın zamanlarda bu durum tüm kardiyak tablolarda tariflenmiştir (16, 17). Örneğin; hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği gibi... (18). Ürik asit ve kalp yetmezliği ilişkisi de tariflenmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda kalp yetmezliği açısından ürik asit, kötü prognoz belirteci olarak kullanılmaktadır veya patogeneizde esas aktif oyuncudur (19, 20).

Sonuç

Çalışmamızın sonuçlarına göre hiperurisemi, ileri sistolik kalp yetmezlikli hastalarda daha belirgindir. Kardiyorenal sendromlu hastalarda ürik asit yüksekliği hem renal klirensin bozulması hem de artmış ürik asit oluşumuna bağlı olabilir. Artmış serum ürik asit seviyesi ile kardiyorenal sendrom arasında kompleks bir ilişki vardır. Çalışmamıza kronik böbrek yetmezliği tanısı olan GFR<60 olan 180 hasta alındı. Çalışma gruplarımızda her iki grubun hastaları GFR<60 iken ve aralarında GFR, üre, kreatinin seviyeleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %30-45 olan grupta ortalama ürik asit seviyesi 8,4 mg/dL; LVEF<%30 olan grupta 9,6 mg/dL olarak, ürik asit düzeyinin daha yüksek bulunması (p<0,01), hiperüriseminin ksantin oksidaz aktivitesinin bir sonucu olduğunu düşündürmüştür.

Kardiyorenal sendromda ürik asit seviyesi ile mortalite, morbidite arasındaki ilişkileri iyi bilinmektedir. Bu hastalarda rutin olarak serum ürik asit düzeyleri ölçülmelidir. Çalışmamız kardiyorenal sendromlu hastaların takip ve tedavisinde kardiyak fonksiyonların düzeltilmesine yönelik çabanın yoğunlaştırılmasının, renal replasman tedavilerinden daha önce gelmesi gerektiğini düşündürmüştür. Kardiyorenal sendromda serum ürik asit düzeyi, kardiyak fonksiyon ölçümleriyle (LVEF) birlikte kullanıldığında; takip ve tedavide bir kılavuz rolü oynayabilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları

Fikir - M.E.P.; Tasarım - A.Z., A.C.; Denetleme - A.C.; Kaynaklar - A.Z.; Malzemeler - A.Z., A.C.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.Z., A.C.; Analiz ve/veya yorum - M.E.P.; H.K.; Literatür taraması - A.Z., H.K.; Yazıyı yazan - H.K., A.C.; Eleştirel inceleme - M.E.P., M.K.; Diğer - A.Z.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions

Concept - M.E.P.; Design - A.Z., A.C.; Supervision - A.C.; Funding - A.Z.; Materials - A.Z., A.C.; Data Collection and/or Processing - A.Z., A.C.; Analysis and/or Interpretation - M.E.P., H.K.; Literature Review - A.Z., H.K.; Writing - H.K., A.C.; Critical Review - M.E.P., M.K.; Other - A.Z.

Kaynaklar

1. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, Feig DI, Herrera-Acosta J. A unifying pathway for essential hypertension. *American J Hypertension* 2005; 18: 431-40. [CrossRef]
2. Byrne JA, Grieve DJ, Bendall JK, Li JM, Gove C, Lambeth JD, et al. Contrasting roles of NADPH oxidase isoforms in pressure-overload versus angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2003; 93: 802-5. [CrossRef]
3. Johar S, Cave AC, Narayanapanicker A, Grieve DJ, Shah AM. Aldosterone mediates angiotensin II-induced interstitial cardiac fibrosis via a Nox2-containing NADPH oxidase. *FASEB J* 2006; 20: 1546-8. [CrossRef]
4. Prasad K, Kalra J, Chan WP, Chaudhary AK. Effect of oxygen free radicals on cardiovascular function at organ and cellular levels. *Am Heart J* 1989; 117: 1196-202. [CrossRef]
5. Hess ML, Okabe E, Kontos HA. Proton and free oxygen radical interaction with the calcium transport system of cardiac sarcoplasmic reticulum. *J Mol Cell Cardiol* 1981; 13: 767-72. [CrossRef]
6. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-26.
7. Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 839-485.

8. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled cross over preliminary study. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 73-81. [\[CrossRef\]](#)
9. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006; 114: 2508-16. [\[CrossRef\]](#)
10. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002; 105: 2619-24. [\[CrossRef\]](#)
11. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 2572-9. [\[CrossRef\]](#)
12. Hoepfer MM, Hohlfeld JM, Fabel H. Hyperuricaemia in patients with right or left heart failure. *Eur Respir J* 1999; 13: 682-5. [\[CrossRef\]](#)
13. Mitsuhashi H, Yatsuya H, Matsushita K, Zhang H, Otsuka R, Muramatsu T, et al. Uric acid and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Circ J* 2009; 73: 667-72. [\[CrossRef\]](#)
14. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ, et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *European Heart Journal* 1998; 19: 1814-22. [\[CrossRef\]](#)
15. Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, Godsland IF, vonHaehling S, Okonko DO, et al. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll of Cardiol* 2005; 46: 1019-26. [\[CrossRef\]](#)
16. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951; 34: 1421-31. [\[CrossRef\]](#)
17. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail* 2011; 17: 25-30. [\[CrossRef\]](#)
18. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Eng J Med* 2008; 359: 1811-21. [\[CrossRef\]](#)
19. 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: 7-13. [\[CrossRef\]](#)
20. Duan X, Ling F. Is uric acid itself a player or a bystander in the pathophysiology of chronic heart failure? *Med Hypotheses* 2007; 70: 578-81. [\[CrossRef\]](#)