




YENİ TANI HİPERTANSİF HASTALARDA DİPPER, NON-DİPPER HİPERTANSİYONUN ÜRİK ASİT DÜZEYİ VE KLİRENSİ İLE İLİŞKİSİ

The Relation Between Dipper, Non-dipper Hypertension and Uric Acid Level and Clearance in Newly Diagnosed Hypertensive Patients

Sonat Pınar KARA 

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tekirdağ, TÜRKİYE.

Öz

Amaç: Günümüzde hipertansiyon (HT) gelişiminde ürik asit (ÜA) yüksekliğinin etkisi olduğunu bildirir çalışmalar mevcut iken dipper, non-dipper HT ile hiperürisemi ve ÜA klirensi arasındaki ilişki net değildir. Biz çalışmamızda; yeni tanı hipertansif hastalarda dipper, non-dipper HT'un, ÜA düzeyi ve klirensi ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza hastanemiz İç Hastalıkları ve Nefroloji kliniğinde takipli 59 yeni tanı primer HT hastası ve 24 sağlıklı birey dahil edildi. ÜA klirensi, 24-s idrarda sodyum, 24 saatlik ambulatuvar KB ölçümü (24-s AKBM) ve ofis kan basıncı (KB) ölçümü yapıldı. Biyokimyasal parametreler için kan örneği alındı.

Bulgular: Çalışmaya 59 HT hastası ile, 24 sağlıklı birey alındı. HT hasta grubunun korelasyon analizinde ÜA düzeyi ile kreatinin düzeyi arasında pozitif korelasyon($r=0.509$) ($p<0.01$), ÜA klirensi ile ise negatif korelasyon($r=-0.494$) ($p<0.01$) saptanmıştır. HT hastaların % 44.1'i non-dipper idi. Dipper ve non dipper hastaların demografik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak yeni tanı HT hastalarında dipper, non-dipper hipertansiflerde ÜA düzeyi ve ÜA klirensini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, HT hastalarında ve non-dipper HT hastalarında ÜA düzeyinde anlamlı yükseklik saptamaz iken ÜA klirensinin KB yüksekliği ile pozitif ilişkili olduğunuz saptadık.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Dipper, Non-dipper hipertansiyon, Ürik asit, Ürik asit klirensi.

Abstract

Aim: While there are some studies reporting that higher levels of uric acid (UA) has an effect on the development of hypertension (HT), the relation between dipper, non-dipper HT and hyperuricemia and UA clearance is not clear. In our study; We aimed to evaluate the relationship between dipper, non-dipper HT and UA level and clearance in newly diagnosed HT patients.

Materials and Methods: 59 patients with diagnosed HT and 24 healthy individuals who were followed-up in departments of Internal Medicine and Nephrology, were included into the study. UA clearance and sodium in 24 hour urine were analyzed. Office blood pressure (BP) and 24-hour ambulatory blood pressure (24-h ABPM) were measured. Blood sample was obtained for biochemical analysis.

Results: 59 newly diagnosed HT patients and 24 healthy individuals were included into the study. The correlation analysis of the hypertensive patient group revealed a positive correlation between the UA and creatinine levels ($r = 0.509$) ($p < 0.01$) and a negative correlation between UA level and UA clearance ($r = -0.494$) ($p < 0.01$). Non-dipper cases consisted of 44.1% of the HT patients. There was no statistically significant difference among the demographic and laboratory parameters between dipper and non-dipper patients.

Conclusion: In this study where UA level and clearance in dipper, non-dipper hypertensive cases of newly diagnosed hypertension are evaluated; UA clearance was found to be positively correlated with higher BP where as the level of UA was not significantly elevated in hypertension cases and non-dipper hypertension patients.

Keywords: Hypertension, Dipper, Non-dipper hypertension, Uric acid, Uric acid clearance.

GİRİŞ

Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünüdür. Endojen olarak karaciğer, böbrek, bağırsaklar, kas ve vasküler endotelden kaynaklanırken, diyetle alınan hayvansal gıdalar eksojen ÜA kaynaklarıdır ^{1,2}. Doğal beslenenlerde ÜA seviyesi 3-4 mg/dl'dir. Son 100 yılda kötü

beslenme sonucu obezitenin artışı beraberinde ÜA artışını getirmiştir. Plazma ÜA düzeyi önemli irksal ve cinsiyet farklılığı gösterir. ÜA'ten zengin gıdalar, alkol alımı, ÜA döngüsünde enzimatik kusurlar, renal atılımda azalma ÜA düzeyini artırırken, kompensatuvar olarak gastrointestinal ve renal sistemden ÜA atılımı ile ÜA düzeyi dengede tutulmaya

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Sonat Pınar KARA
Adres: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tekirdağ, TÜRKİYE.
E-posta: sonatmert2004@yahoo.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 11.07.2019
Date Accepted / Kabul Tarihi: 01.12.2019

çalışılır³. Serum ÜA konsantrasyonunun 7 mg/dl den yüksek olması hiperürisemi olarak tanımlanır. 1800 yıllardan sonra serum ÜA düzeyinin yükselmesi ile ÜA'in gut ve böbrek taşına neden olması dışında; HT, obezite, metabolik sendrom, Tip 2 diyabet, kronik böbrek hastalığı ve kalp hastalığı ilişkili olduğu bulunmuştur⁴.

Hiperürisemi; nitrik oksit sentaz yapımında azalma, renovasküler vasokonstriksiyon, tübülointerstisyel hasara yol açmaktadır⁵. Yüksek ÜA, doku renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktivasyonunda artış ile anjiyotensin II üretimini ve oksidatif stresi uyarır, bu da afferent arteriyolopatiye ve endotel hasarına neden olur. Sonuçta yüksek ÜA, preglomerüler vaskülopati, postglomerüler sirkülasyondaki iskemi sonucu renal hasara neden olur⁶⁻⁷. Serum ÜA yüksekliği ile kan basıncı (KB) düzeyi arasında pozitif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁸⁻⁹. KB yüksekliği ile birlikte ÜA artışı, renal kan akımındaki azalmaya bağlı ÜA geri emiliminin artması ve gelişen renal hasar sonucu glomerüler filtrasyonda azalmaya bağlı olabilir¹⁰⁻¹¹. RAS'ın ÜA bağımlı aktivasyonu ve endotel disfonksiyonu ile endotelden nitrik oksit salımının azalmasına bağlı HT gelişir¹²⁻¹³. HT tanısında serum ÜA seviyesinin biyomarker olarak kullanılabileceği öne süren çalışmalar mevcuttur^{9,14-15}.

Gece-gündüz KB oranı, ortalama gece ve gündüz KB arasındaki oranı temsil eder. KB normalde gece azalır ve buna dipping adı verilir. Gece KB ölçümünün, gündüz KB değerlerinden %10'undan daha fazla düşmesi (gece-gündüz KB oranı <0,9) dipper olarak tanımlanır¹⁶. Kardiyovasküler mortalite insidansı gece KB düşüşü gerçekleşmeyen non-dipping hastalarda daha yüksektir¹⁷⁻¹⁸.

Günümüzde HT gelişiminde ÜA yüksekliğinin etkisi olduğunu bildirir çalışmalar mevcut iken dipper, non-dipper HT ile hiperürisemi ve ÜA klirensi arasındaki ilişki net değildir. Biz çalışmamızda; yeni tanı hipertansif hastalarda, daha önceki çalışmalarda kardiyovasküler ve renal sonlanımlarla ilişkisi olduğu düşünülen dipper, non-dipper HT'un, ÜA düzeyi ve klirensi ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza hastanemiz İç Hastalıkları ve Nefroloji kliniğinde takipli 59 yeni tanı primer HT hastası ve 24 sağlıklı birey dahil edildi. Diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 2016/89/06/06 sayılı izin alındıktan sonra, hastalardan yazılı ve sözel onay alındı.

İlk ofis kontrolünde hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıp demografik verileri kaydedildi. Güncel HT kılavuzlarına uygun ofis KB ölçümü yapıldıktan sonra 24 saatlik ambulatuar KB ölçümü (24-s AKBM) yapıldı. 24-s AKBM ile aynı gün 24 saatlik(24-s) idrar toplandı. ÜA klirensi, 24-s idrarda protein, 24-s idrarda sodyum, 24-s AKBM ve ofis KB ölçümü yapıldı. Serum glikoz, üre, kreatinin, ÜA, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, albümin, Düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid, total kolesterol ve hemogram düzeyleri ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 18.0 paket programına aktarılarak değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde; frekans, yüzde, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında

iki grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırılmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel analizde kontrol ve hipertansif grubun demografik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldı. Hipertansif grupta ÜA yüksekliğine etki eden faktörler korelasyon analizinde değerlendirildi. Sonuçlar, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 22'si kadın, 37'si erkek olmak üzere toplam 59 yeni tanı HT hastası ile, 18'i kadın 6'sı erkek 24 sağlıklı birey alındı. Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve biyokimya verileri **Tablo 1**'de özetlenmiştir. HT hastaların normotansif bireylere göre; Vücut kitle indeksi, serum kreatinin, hemoglobin ve 24-s idrarda protein atılımı daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.05$).

Tablo 1. Hipertansiyon hastaları ile normotansif kontrol hastalarının demografik, VKİ ve laboratuvar verileri

	Hasta(N:59)	Kontrol(N:24)	P
Yaş	44.63±10.58	45.42±15.28	Anlamsız
VKİ	29.04±4.22	31.38±4.71	<0.05
Glukoz	95.46±8.88	94.79±9.43	Anlamsız
Üre	29.0±8.64	24.88±7.50	Anlamsız
Kreatin	0.83±0.17	0.71±0.11	<0.01
Ürik asit	5.61±1.59	4.93±0.81	Anlamsız
Sodyum	141.1±2.42	140.38±2.48	Anlamsız
Potasyum	4.48±0.37	4.65±0.40	Anlamsız
Kalsiyum	9.62±0.46	9.67±0.36	Anlamsız
Fosfor	3.26±0.58	3.49±0.55	Anlamsız
Albümin	4.64±0.36	4.64±0.36	Anlamsız
LDL	128.79±42.74	128.28±43.30	Anlamsız
HDL	47.26±16.75	52.63±17.56	Anlamsız
Trigliserid	159.3±86.9	127.03±45.07	Anlamsız
Total kolesterol	206.56±41.24	207.89±45.42	Anlamsız
Hemoglobin	14.24±1.51	13.49±1.31	<0.05
Ürik asit klirensi	79.55±25.26	81.48±30.56	Anlamsız
24-s İdrarda Protein	129.74±124.59	64.13±74.35	<0.05
24-s İdrarda Sodyum	177.96±62.89	158.10±73.81	Anlamsız

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun 24-s AKBM ve ofis kan basıncı değerleri

	Hasta(N:59)	Kontrol(N:24)	P
AKBM Ortalama SKB	139.36±10.62	120.21±5.79	<0.001
AKBM Ortalama DKB	89.98±9.85	72.63±5.35	<0.001
Gece SKB	129.12±11.42	110.79±7.25	<0.001
Gündüz SKB	143.32±10.97	123.58±6.02	<0.001
Gece DKB	81.69±9.83	64.8±6.09	<0.001
Gündüz DKB	93.66±9.63	75.54±5.74	<0.001
Ofis SKB	156.53±15.7	122.5±6.25	<0.001
Ofis DKB	97.71±11.49	72.29±6.42	<0.05

SKB:Sistolik Kan Basıncı, **DKB:**Diyastolik kan basıncı

Hipertansif hasta grubunun korelasyon analizinde ÜA düzeyi ile kreatinin düzeyi arasında pozitif korelasyon($r=0.509$) ($p<0.01$), ÜA klirensi ile ise negatif korelasyon($r=-0.494$) ($p<0.01$) saptanmıştır.

ÜA klirensi ile; 24-s idrar Na atılımı ($r=0.317$) ($p<0.05$), Ofis SKB ($r=0.294$) ($p<0.05$), 24-s

AKBM ortalama SKB ($r=0.273$) ($p<0.05$), gece SKB ($r=0.343$) ($p<0.01$) ve VKİ ($r=0.286$) ($p<0.05$) arasında korelasyon saptanmıştır **Tablo 3.**

Tablo 3. Ürik asit klirensi korelasyon analizi

	ÜA Klirensi
24-s idrar Na atılımı	r=0.317, p<0.05
Ofis SKB	r=0.294, p<0.05
AKBM ortalama SKB	r=0.273, p<0.05
Gece SKB	r=0.343, p<0.01
VKİ	r=0.286, p<0.05

SKB:Sistolik Kan Basıncı, DKB:Diyastolik kan basıncı

TARTIŞMA

Yeni tanı HT hastalarında ÜA düzeyi ve ÜA klirensini karşılaştırdığımız kesitsel gözlemsel çalışmamızda, ÜA düzeyi hasta grubunda sağlıklı bireylere göre anlamlı yüksek saptandı. Hipertansif grupta dipper ve non-dipper HT olan hastaların ÜA düzeyleri arasında anlamlı fark yok idi. HT grubunda ÜA yüksekliği kreatinin düzeyi ile pozitif, ÜA klirensi ile negatif korele idi.

HT birçok organı etkilemesi ve ölümcül komplikasyona neden olması nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli hastalıkların başında gelmektedir. Tedavi edilmemiş ya da kontrol altına alınmamış HT, başlıca sağlık sorunlarından birisidir. Bilgilerimize göre ÜA yüksekliği, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olur, endotel disfonksiyonu yapar, endotelden nitrik oksit salımını azaltmaktadır ve RAS'nin lokal aktivasyonuna neden olmaktadır^{5-6,12-13,19-20}. Bu nedenler hiperüriseminin HT'na sebep olma nedenlerini dolayısıyla ilişkisini açıklar.

Afşar B ve ark.'ının 215 yeni tanı primer HT hastasında 24-s AKBM izlemi ve 24-s idrar toplayarak yaptıkları çalışmada; hastaların %26.9'u non-dipper, % 73'ü dipper saptanmış. ÜA seviyesi non-dipper hasta grubunda, dipper hasta grubuna göre daha yüksek saptanmış. ÜA değerleri ile gece sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel KB ve ortalama 24-s arteriyel KB arasında pozitif korelasyon saptanmıştır²¹.

Tosu AR ve ark.'ının yaptığı 40 dipper ve 40 non-dipper toplam 80 HT hastasının katıldığı bir

çalışmada; non-dipper HT'lerde serum ÜA seviyesi dipper HT'lere göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 6.6 ±0.9 mg/dl ve 4.7 ±0.7 mg/dl) (p<0.001)²². Metabolik sendromu olan 81 yeni tanı HT hastasının katıldığı Tatal E ve ark.'ının yaptığı çalışmada; hastaların % 44'ü non-dipper olarak saptanmış ve non-dipper HT grupta serum ÜA seviyesi yüksek bulunmuştur (P <0.0001)²³. Giallauria F ve ark.'ının yeni tanı almış 30-40 yaş arası 62 HT hastasının dahil edildiği bir çalışmada, non-dipping HT'lerin serum ÜA seviyesi, dipping ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla 6.1 ± 0.7 mg/dL, 5.2 ± 0.9 mg/dL and 4.1 ± 0.9 mg/dL) (p < 0.001)²⁴.

Bizim çalışmamızda; HT hasta grubunda ÜA düzeyinde istatistiksel anlamlı olmayan bir yükseklik var iken, dipper ve non-dipper HT olan hastaların UA düzeyinde fark saptamadık. Bu durumun hastalarımızın, yeni tanı, henüz endotel hasarı oturmamış hastalardan oluşmasından kaynaklandığını düşündük. Ayrıca çalışmamızda ÜA düzeyi ile kreatinin düzeyi ve ÜA klirensi arasında ilişkisi saptandı

Serum ÜA düzeyi ile KB arasında ilişkiyi değerlendiren birçok çalışma mevcut iken, ÜA klirensi ile KB arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır. Mrug S e ark.'ının yaptığı çalışmada; ÜA klirensi ile SKB ve DKB arasında korelasyon saptanmıştır (p<0.001)²⁵. Fengqin Li ve ark.'ının 428 kronik böbrek yetmezliği hastasında yapmış olduğu çalışmada, 24-s idrarda ÜA atılımı yüksek olan grupta; daha küçük yaş ortalaması, serum ÜA'i, serum potasyumu, HT oranı, fraksiyone sodyum atılımı ve fraksiyone potasyum atılımı saptanırken, daha yüksek glomerüler filtrasyon hızı ve ÜA klirensi saptanmıştır²⁶. Hipertansif ve hipertansif olmayan grupta FeNA ile 24-s ÜA arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bizim

çalışmamızda ÜA klirensi ile ofis SKB, 24s-AKBM ortalama SKB, gece SKB ve Na atılımı ile ilişki saptandı. Bu bulgular ile yeni tanı hipertansif hastalarda ÜA düzeyinin KB düzeyinden ve dipper, non-dipper paternden bağımsız olduğunu saptadık. Yeni tanı HT hastalarında henüz endotel hasarı oluşmadan önce yüksek KB'nın ÜA atılımını artırarak, kan ÜA düzeyini sabit tutabildiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak yeni tanı HT hastalarında dipper, non-dipper hipertansiflerde ÜA düzeyi ve ÜA klirensini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, HT hastalarında ve non-dipper HT hastalarında ÜA düzeyinde anlamlı yükseklik saptamaz iken ÜA klerensinin KB yüksekliği ile pozitif ilişkili olduğunuz saptadık. Bulgularımız ışığında yapılacak geniş ölçekli çalışmalar ile ÜA düzeyi ve ÜA klirensi ile HT ilişkisinin netleşebileceğiniz düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. K. Chaudhary, K. Malhotra, J. Sowers, A. AroorUric acid — key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome.Cardiorenal Medicine. 2013;3(3):208-220
2. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. International Journal of Cardiology. 2016;213:8-14
3. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension.2003;41(6):1183-90.
4. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. New England Journal of Medicine 2008;359(17):1811-21.
5. Nakagawa T, Kang DH, Feig D, Sanchez-Lozada LG, Srinivas TR, Sautin Y, et al. Unearthing uric acid: an ancient factor with recently found significance in renal and cardiovascular disease. Kidney International .2006;69(10):1722-5.
6. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. Journal of Hypertension. 2008;26(2):269–275.
7. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V, Avila-Casado C, Franco M, Wessale JL, et al. Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia. Nephron Physiology. 2008;108(4):69–78.
8. Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J, Kang DH. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. Hypertension. 2005;45(1):18–20.
9. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence in the Framingham Heart Study. Hypertension. 2005;45(1):28-33.
10. Kalyon S, Uzun H, Helvacı A, Yenice N. Hipertansiyonun hiperürisemi ile ilişkisi. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2011; 27(3):138-43.
11. Messerli FH, Frohlich ED, Drenslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: An indicator of renal vascular involvement. Annals of Internal Medicine. 1980;93(6):817-21.
12. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, Soto V, Franco M, Santamaria J, Nakagawa T, Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. American Journal of Physiology. 2002;283(5):F1105-10.
13. Sanchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, Avila-Casado C, Sautin YY, Nakagawa T, Franco M, Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. American Journal of Physiology. 2008;295(4):F1134-41.
14. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Annals of Internal Medicine. 1999;131(1):7-13
15. Ouppatham S, Bancha S, Choovichian P. The relationship of hyperuricemia and blood pressure in the Thai army population. Journal of Postgraduate Medicine. 2008;54(4):259-62
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, ; Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Blood Press. 2014;23(1):3-16.
17. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, Cianciaruso B, Zamboli P, Conte G, Gabbai FB, De Nicola L. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. Archives of Internal Medicine. 2011;171(12):1090–98.
18. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. Journal of Human Hypertension. 2009;23(10):645–53.
19. 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. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;16(12):3553–62.
20. Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, Murphey LJ, Brown NJ, Williams GH, Hollenberg NK, Fisher ND. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. Kidney International. 2004;66(4):1465–70.
21. Afsar B, Elsurur R, Ozdemir FN, Sezer S. Uric acid and nocturnal nondipping in hypertensive patients with normal renal function Journal of Nephrology. 2008 ;21(3):406-11

22. Tosu AR, Demir S, Selcuk M, Kaya Y, Akyol A, Ozdemir M, Tenekecioglu E. Comparison of inflammatory markers in non-dipper hypertension vs. dipper hypertension and in normotensive individuals: uric acid, C-reactive protein and red blood cell distribution width readings. *Postepy w Kardiologii Interwencyjnej*. 2014;10(2):98-103.
23. Tatal E, Sayin B, Ertugrul DT, Ibis A, Sezer S, Ozdemir N. Is there a link between hyperuricemia, morning blood pressure surge, and non-dipping blood pressure pattern in metabolic syndrome patients? *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2013;6:71-7.
24. Giallauria F, Predotti P, Casciello A, Grieco A, Russo A, Viggiano A, Citro R, Ravera A, et al. Serum uric acid is associated with non-dipping circadian pattern in young patients (30-40 years old) with newly diagnosed essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2016;38(2):233-7.
25. Mrug S, Mrug M, Morris AM, Reynolds N, Patel A, Hill DC, Feig DL. Uric Acid Excretion Predicts Increased Blood Pressure Among American Adolescents of African Descent. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2017 Apr;353(4):336-41.
26. Li F, Guo H, Zou J, Chen W, Lu Y, Zhang X, Fu C, Xiao J, Ye Z. The Association of Urinary Sodium and Potassium with Renal Uric Acid Excretion in Patients with Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Pressure Research*. 2018;43(4):1310-21.