

Hyperurikémie a ledviny

Brenda Mercy Musungu¹, Marie Vaňková¹, Kateřina Oulehle¹, Oskar Zakiyanov², Jan Vachek^{1,2}, Vladimír Tesař²

¹Interní oddělení s hemodialyzačním střediskem, Klatovská nemocnice, a. s.

²Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Hyperurikémie se vyskytuje u 60 % pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a dna asi u 25 % těchto pacientů. I přes častý společný výskyt není vliv kyseliny močové na progresi onemocnění ledvin jednoznačně objasněn. O indikacích k léčbě asymptomatické urikémie u pacientů s CKD se vedou spory. Převaha důkazů naznačuje, že asymptomatická hyperurikémie je pravděpodobně škodlivá, ale může se týkat zejména určitých podskupin pacientů, a to pacientů se systémovými depozity urátu, urátovou krystalurií nebo urolitiázou a pacientů s vysokou intracelulární hladinou kyseliny močové. Současné důkazy nepodporují nasazení inhibitorů xantinoxidázy ke zmírnění progresu CKD u pacientů s asymptomatickou hyperurikémií.

Klíčová slova: kyselina močová, hyperurikémie, chronické onemocnění ledvin (CKD), inhibitory xantin oxidázy, dna.

Hyperuricaemia and kidneys

Hyperuricaemia occurs in 60% of patients with chronic kidney disease (CKD) and gout in about 25% of these patients. Despite the frequent co-occurrence, the influence of uric acid on the progression of kidney disease is not clearly understood. There is controversy over the indications for treatment of asymptomatic uricemia in patients with CKD. The preponderance of evidence suggests that asymptomatic hyperuricaemia is likely to be harmful, but may be particularly relevant to certain subgroups of patients, namely those with systemic crystal deposits, urate crystalluria or urolithiasis, and those with high intracellular uric acid levels. Current evidence does not support the deployment of xanthine oxidase inhibitors to ameliorate the progression of CKD in patients with asymptomatic hyperuricaemia.

Key words: uric acid, hyperuricemia, chronic kidney disease (CKD), xanthine oxidase inhibitors, gout.

Klinicky významné chronické onemocnění ledvin (CKD) je definováno jako glomerulární filtrace (GFR) nižší než 60 ml/min/1,73 m² trvající déle než 3 měsíce. Odhaduje se, že CKD postihuje 15 % dospělé populace ve Spojených státech a 8 až 16 % populace na celém světě, což představuje pro zdravotní a sociální systém značný problém (1).

Hyperurikémie je definována jako abnormálně vysoká koncentrace kyseliny močové v séru, tj. nad 416 μmol/l u mužů a nad 357 μmol/l u žen. Průměrná koncentrace kyseliny močové v séru se v průběhu minulého století v mnoha populacích postupně zvyšuje. V posledních letech je hlavním zdrojem epidemiologických údajů o hyperurikémii v západních zemích americký Národní průzkum zdraví a výživy (NHANES). V analýze z let 2009–2010 činila prevalence hyperurikémie v dospělé populaci USA upravená podle věku 19,3 % (2). Prevalence hyperurikémie se zvyšuje

s věkem a je vyšší u mužů než u premenopauzálních žen, protože estrogen zvyšuje vylučování urátu ledvinami. Prevalence hyperurikémie se v čase zvyšuje. Podle údajů NHANES se v USA významně zvýšila z 19 % v letech 1988–1994 na 21,5 % v letech 2007–2008. V pobřežních oblastech východní Číny byla prevalence hyperurikémie v roce 2008 odhadována na 13 %, zatímco v 80. letech 20. století se předpokládalo, že se prakticky nevyskytuje (2, 3).

Hyperurikémie je obvykle spojována s rizikem dny, ale stále častěji je hladina kyseliny močové považována za klinicky relevantní marker jiných onemocnění. Kyselina močová je konečný produkt metabolismu purinů u lidí. Je nejen příčinou dny, ale může hrát roli i při vzniku kardi-ovaskulárních onemocnění, jako je hypertenze, fibrilace síní, chronické onemocnění ledvin, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční a kar-

diovaskulární úmrtí. Několik klinických studií uvádí kyselinu močovou v séru jako prediktivní marker kardiovaskulárních následků. Ačkoli kauzalita mezi hyperurikémií a kardiovaskulárními onemocněními zůstává kontroverzní, zájem o kyselinu močovou roste vzhledem k rostoucí prevalenci hyperurikémie ve světě (4, 5).

Hyperurikémie se může podílet na akceleraci CKD. Patogeneze poškození ledvin vyvolané kyselinou močovou zahrnuje více mechanismů – endoteliální dysfunkce, aktivace systému renin-angiotenzin, snížená produkce oxidu dusnatého, fibróza intersticia a oxidační stres přispívají ke glomerulární hypertenzi, hypertrofii a případné skleróze. Vzhledem k zjištění této souvislosti byly provedeny klinické studie, které hodnotily vztah mezi léčbou snižující hladinu kyseliny močové a progresí CKD, avšak s nejednoznačnými výsledky (4, 5, 6).

Možný vztah kyseliny močové a onemocnění ledvin je již zkoumán více než 100 let (7). Mahomed v 70. letech 19. století předpokládal, že zvýšení kyseliny močové v séru souvisí se zvýšením krevního tlaku. Brzy poté skotský autor Haig¹ postuloval, že kyselina močová zprostředkovává mnoho nemocí včetně chronického onemocnění ledvin, hypertenze, diabetu a „revmatismu“ (8).

Problematickým aspektem hodnocení úlohy kyseliny močové při rozvoji nebo progresi chronického onemocnění ledvin je množství faktorů v každé studii, které mohou ztížit hodnocení nálezů. Konkrétním příkladem může být relativně malá výpovědní hodnota urikémie oproti intracelulární koncentraci kyseliny močové, kterou lze stanovovat jen problematičtě. Vzhledem k tomu, že kyselina močová je převážně odstraňována z 66 % ledvinami, je pokles GFR téměř vždy spojen se zvýšením kyseliny močové v séru. Definitivní zodpovězení otázky, zda je hyperurikémie jen laboratorním korelátem, nebo aktivním promotorem bludného kruhu zhoršování funkce ledvin, vyžaduje klinické studie s dobře definovanou studijní populací, které dosud nebyly provedeny. U pacientů se závažným zvýšením kyseliny močové se mohou vyvinout ledvinové konkrementy, které mohou způsobit nespecifické opakované poškození v důsledku obstrukce, infekce nebo obojího a mohou se u nich vyvinout intratubulární nebo intraparenchymové urátové krystaly. V případě urátové nefropatie však nejde o mechanismus relevantní pro běžnou populaci, která dnou netrpí.

Role farmakoterapie

Inhibitory xantinoxidázy představují první linii v léčbě hyperurikémie. Alopurinol je purinový inhibitor, febuxostat je zástupcem nepurinových inhibitorů xantinoxidázy. V listopadu 2017 vydal americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv varování týkající se užívání febuxostatu kvůli jeho potenciální korelaci se zvýšeným rizikem kardiovaskulární mortality, a proto je třeba jej užívat s opatrností (9).

Druhou linií představují urikosurika (probenecid a benzbromaron), která působí prostřednictvím inhibice URAT1 (urátový transportér – membránový protein na apikální straně buněk ledvinových tubulů, zodpovědný za reabsorpci urátů z moči, čímž ovlivňuje koncentraci kyseliny močové v krvi) a GLUT9 (relativně nově objevený vysokokapa-

citní urátový transportér) (10, 11). Nedávno bylo prokázáno, že užívání benzbromaronu může být spojeno s nižším rizikem cévní mozkové příhody u pacientů s diagnostikovanou dnou, závažnou limitací jeho použití je však hepatotoxický efekt (12). Ve vývoji jsou novější urikosurika a novější inhibitory xantinoxidázy.

Rekombinantní a pegylované urikázy (např. rasburikáza) se užívají v léčbě akutní urátové nefropatie zejména při cytotoxické léčbě v hematologii a onkologii.

Inhibitory SGLT2 rovněž vedou ke snižování hladiny kyseliny močové, zejména u diabetiků a osob s CKD. Inhibice SGLT2 zvyšuje intraluminální glukózu, která bude komperuje s reabsorpcí kyseliny močové prostřednictvím GLUT9b. Jejich nefroprotektivní efekt však je mimořádně komplexní a sahá dalece za efekty na snížení kyseliny močové (13).

Ke snížení hladiny kyseliny močové rovněž vedou estradiol a losartan, v jejichž případě jde o důsledek inhibice URAT1 a GLUT9 (14). Fenofibrát působí pouze prostřednictvím inhibice URAT1 (15).

Studie zaměřené na snižování kyseliny močové u CKD

V nedávné době byly dokončeny a publikovány dvě velké, dlouho očekávané randomizované kontrolované studie (RCT), které zkoumaly vlivu alopurinolu na progresi CKD. Zahrnuly pacienty s vysokým renálním rizikem, kteří měli buď albuminurii, nebo prokázaný rychlý pokles odhadované GFR (eGFR).

Ve studii Preventing Early Renal Loss in Diabetes (PERL) byl alopurinol testován proti placebu u 530 pacientů s diabetem 1. typu a známými onemocněními ledvin, tj. mírným až středním zvýšením albuminurie a eGFR mezi 45 a 100 ml/min × 1,73 m² (s průměrnou hodnotou přibližně 70 ml/min × 1,73 m²) nebo významným úbytkem GFR, tj. > 3 ml/min × 1,73 m²/rok, v předchozích 3–5 letech.

Kontrolovaná studie, která hodnotila zpomalení progresy onemocnění ledvin v důsledku inhibice xantinoxidázy (CKD-FIX), zahrnovala 363 diabetických i nediabetických pacientů s CKD ve stadiu 3 nebo 4 (průměrná hodnota eGFR přibližně 30 ml/min × 1,73 m²) a poměrem albuminu ke kreatininu (ACR) ≥ 265 mg/g nebo mírou poklesu eGFR ≥ 3,0 ml/min × 1,73 m² v předchozích 12 měsících (15,16).

V obou studiích byl pokles eGFR během sledování významný (přibližně -2,5 ml/min × 1,73 m² za rok ve studii PERL a 3,3 ml/min × 1,73 m² za rok ve studii CKD-FIX), což naznačuje, že obě studijní kohorty byly vystaveny vysokému riziku progresy do konečného stadia ledvinového selhání (end stage kidney disease, ESKD), což je klinická situace, v níž by potenciální přínos léčby pro ledviny mohl být relevantní a snadno prokazatelný. Kromě toho bylo v obou studiích dosaženo účinného a trvalého snížení kyseliny močové v rameni s aktivní léčbou ve srovnání s placebem. Ve studii PERL se průměrná kyselina močová snížila ve skupině s alopurinolem z 363 μmol/l na počátku na 232 μmol/l v průběhu léčby, zatímco ve skupině s placebem zůstala na hodnotě 363 μmol/l. Podobně ve studii CKD-FIX zůstala průměrná hladina kyseliny močové ve skupině s placebem konstantní a ve skupině s alopurinolem

1. Alexander Haig (19. ledna 1853 – 6. dubna 1924) FRCP byl skotský lékař, odborník na výživu a propagátor vegetariánské diety. Byl znám především jako průkopník diety bez kyseliny močové.

se snížila na 303 $\mu\text{mol/l}$ ve 12. týdnu a zůstala na 315 $\mu\text{mol/l}$ po celou dobu studie. Bylo dosaženo přibližně 35 % redukce urikémie, které je v podstatě srovnatelná s výsledkem pozorovaným ve studii PERL (36 %). Obě studie však ukázaly negativní výsledky z hlediska nefroprotektce, protože pokles GFR byl u obou skupin během sledování podobný.

Tyto výsledky byly v souladu s výsledky studie FEATHER (Febuxostat versus Placebo Randomized Controlled Trial Regarding Reduced Kidney Function in Patients with Hyperuricemia Complicated by Chronic Kidney Disease Stage 3), dříve publikované randomizované kontrolované studie s použitím febuxostatu (17).

Nedávno publikovaná metaanalýza s 3934 účastníky o vlivu léčby ke snížení kyseliny močové na kardiovaskulární a renální výsledky, která zahrnovala všechny tyto tři RCT, ukázala, že aktivní léčba inhibitory xantinoxidázy nepřináší přínos v klinických endpointech, včetně závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, úmrtnosti ze všech příčin a selhání ledvin (definované jako nejméně 30% pokles eGFR, zdvojnásobení sérového kreatininu nebo selhání ledvin, jak bylo definováno v jednotlivých studiích). Analýza vlastně naznačila, že léčba zvýšené urikémie může mít potenciál zpomalit pokles GFR, ale tento účinek byl způsoben především studiemi s krátkým sledováním nebo nízkou kvalitou. Studie zahrnuté do této metaanalýzy vykazují významnou heterogenitu související s úrovní výchozí funkce ledvin, základním onemocněním a dalšími podmínkami, jako je užívání inhibitorů RAAS nebo významná míra přerušení léčby, což též mohlo významně ovlivnit výsledky (18).

V aktuálních doporučeních KDIGO je doporučováno osobám s CKD a symptomatickou hyperurikémií nabídnout intervence ke snížení hladiny kyseliny močové (úroveň 1C). Současně se má zvážit zahájení léčby snižující hladinu kyseliny močové u osob s CKD po první epizodě dny (zejména v případech, kdy neexistuje žádný precipitující faktor, kterému by bylo možné se vyhnout, nebo kdy je koncentrace kyseliny močové v séru 535 $\mu\text{mol/l}$). U osob s CKD a symptomatickou hyperurikémií mají být preferovány inhibitory xantinoxidázy než urikosurika. Pro symptomatickou léčbu akutní dny u pacientů s CKD jsou dle doporučení KDIGO vhodnější nízké dávky kolchicinu nebo intraartikulární/orální glukokortikoidy než nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID). Příklady nefarmakologických intervencí, které mohou pomoci předcházet dně, jsou omezení příjmu alkoholu, masa a kukuřičného sirupu s vysokým obsahem fruktózy (glukózo fruktózový sirup). U osob s CKD a asymptomatickou hyperurikémií se nedoporučuje používat preparáty ke snížení sérové kyseliny močové, aby se oddálila progres CKD (úroveň 2D) (19).

Akutní urátová nefropatie

Akutní urátová nefropatie (AUN) je charakterizována akutním oligurickým nebo anurickým selháním ledvin, které je přinejmenším zčásti způsobeno precipitací kyseliny močové v distálních tubulech a sběrných kanálcích. V případě AUN způsobené nádorovým rozpadem však mohou k poškození ledvin přispívat i jiné mechanismy, například uvolňování látek z maligních buněk, které poškozují endotel.

UAN nejčastěji vzniká v důsledku nadprodukce a nadměrné exkrece kyseliny močové u pacientů s rychlým obratem maligních buněk, většinou u lymfomu, leukemie nebo myeloproliferativního onemocnění (zejm. polycytemia vera). Obvykle se objevuje po chemoterapii nebo

ozařování, které vyvolají rychlou lýzu buněk, protože nukleové kyseliny uvolněné při cytolyze se přeměňují na kyselinu močovou.

Mezi méně časté příčiny UAN patří katabolismus tkání v důsledku záchvatů nebo léčby solidních nádorů, primární nadprodukce kyseliny močové v důsledku deficitu hypoxantin-guaninfosforibosyltransferázy (Lesch-Nyhanův syndrom) nebo hyperurikosurie v důsledku snížené reabsorpce urátu v proximálním tubulu, např. při akutním Fanconiho syndromu nebo při cvičení u pacientů s familiární renální hypourikémií v důsledku dědičného deficitu aktivity urát-aniontového transportéru URAT1 (20).

Akutní urátová nefropatie není obvykle spojena s žádnými symptomy vztahujícími se k močovým cestám, ačkoli v případě obstrukce ledvinné pánvičky nebo močovodu se může objevit bolest v boku. Klinické projevy se tedy neliší od jiných akutních poškození ledvin (AKI). Na diagnózu je třeba mít podezření tehdy, pokud se akutní poškození ledvin objeví v některém z výše uvedených případů ve spojení s výraznou hyperurikémií (plazmatická nebo sérová koncentrace urátů nad 800 $\mu\text{mol/l}$). U ostatních forem akutního poškození ledvin je koncentrace urátů v séru obvykle nižší než 700 $\mu\text{mol/l}$. Výjimku představuje prerenální poškození ledvin, u něhož dochází ke zvýšení proximální reabsorpce sodíku a urátů.

Při vyšetření moči a sedimentu při akutní urátové nefropatii lze často zjistit krystalky kyseliny močové, ale jejich absence tuto diagnózu nijak nevylučuje. K uvolňování dalších intracelulárních složek dochází také při výrazném rozpadu tkání (zejm. při syndromu nádorové lýzy), což může vést k hyperkalemii, hyperfosfatemii a hypokalcemii. Hyperfosfatemie může vést k akutnímu poškození ledvin, nezávisle na precipitaci kyseliny močové.

Strategie prevence AUN u pacientů s vysokým rizikem (např. lymfomy a některé leukemie, syndrom nádorové lýzy) spočívají v intenzivní intravenózní objemové expanzi a použití rekombinantní urát oxidázy (rasburikázy) k přeměně urátu na mnohem lépe ve vodě rozpustný allantoin nebo inhibitoru xantinoxidázy (alopurinol nebo febuxostat) ke snížení produkce kyseliny močové (20).

Terapie po vzniku akutního poškození ledvin spočívá v podávání alopurinolu, febuxostatu nebo rasburikázy a ve snaze „vyplavit“ krystalky kyseliny močové zvýšením výdeje moči pomocí intravenózních tekutin a kličkového diuretika. Bikarbonát by se v této době neměl podávat, zejména pokud pacient nemá metabolickou acidózu, protože se neprokázala jeho účinnost a navíc může zvýšit riziko precipitace kalciumfosfátu. Hemodialýza může odstranit nadbytečný cirkulující urát u pacientů s přetrvávající oligurií nebo anurií a je efektivní při managementu hypervolemie a dalších komplikací akutního poškození ledvin. Prognóza akutní urátové nefropatie je velmi dobrá, pokud je léčba zahájena včas.

Chronická urátová nefropatie

Chronická urátová nefropatie je formou chronického onemocnění ledvin, která je vyvolaná ukládáním urátových krystalů v dřevném intersticiu. Krystalky vyvolávají chronickou zánětlivou reakci podobnou té, která je pozorována při tvorbě tofů v kloubech, což může vést k intersticiální fibróze a chronickému onemocnění ledvin. Krystalky urátu v ledvinné dřevě mohou být prokázány při biopsii, klinické příznaky chronické urátové nefropatie jsou však spíše nespecifické: porucha

funkce ledvin, nevýrazný močový sediment, mírná proteinurie a sérové koncentrace urátu často vyšší, než lze očekávat pro stupeň poruchy funkce ledvin. Proto je obtížné oddělit tuto poruchu od mnoha dalších příčin poruchy funkce ledvin, které se mohou vyskytnout u pacientů s hyperurikémií, jako je hypertenze, diabetes mellitus a obezita (21).

Důležitou diferenciální diagnózu v některých zemích stále představuje poškození ledvin vlivem olova, v České republice by šlo o raritní stav.

Chronická urátová nefropatie byla v minulosti pozorována především u lidí s manifestní dnou s přítomností tofů. V současné době se však má za to, že je vzácná, a někteří autoři se domnívají, že diagnózu nelze stanovit na základě klinického vyšetření bez biopsie ledviny. Diagnózu ztěžuje možné ovlivnění urikémie farmakoterapií (např. losartan urikémií snižuje, thiazidová diuretika ji zvyšují).

Pro úplnost je třeba ještě zmínit uromodulinové onemocnění ledvin dříve známé jako familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie (FJHN) nebo familiární juvenilní dnová nefropatie, v současnosti nazývané jako autozomálně dominantní tubulointericiální choroba ledvin (ADTKD) – jež je způsobená mutací genu pro uromodulin (UMOD).

Je charakterizována hyperurikémií a manifestní dnou již na počátku onemocnění a progresivním zhoršováním funkce ledvin. Hyperurikémie

u těchto nemocných dobře reaguje na léčbu allopurinolem, dostupné důkazy však nasvědčují tomu, že depozice krystalů urátu v ledvinách není u této poruch primárním patogenetickým mechanismem chronického onemocnění ledvin.

Závěr

U pacientů se symptomatickou hyperurikémií a chronickým onemocněním ledvin se má hyperurikémie léčit, stejně tak se má zvážit nasazení léčby ke snížení hladiny kyseliny močové po první atace dny. Lékem volby jsou inhibitory xantinoxidázy, které by měly být preferovány před urikosuriky. Je třeba zhodnotit i ostatní medikaci a popř. nahradit léky zvyšující hladinu kyseliny močové vhodnými alternativami. Ke snížení hladiny kyseliny močové přispívají některé sartany a také SGLT2 inhibitory, jejich efekt je však relativně slabý. V případě akutního dnavého záchvatu lze využít kolchicin nebo systémové či intraartikulární glukokortikoidy. Je též třeba vyloučit z diety rizikové potraviny (červené maso, fruktózu, alkohol), vhodná je dieta s obsahem nízkotučného mléka, zvýšeným obsahem vlákniny s preferencí rostlinné stravy. U asymptomatických pacientů s hyperurikémií v současnosti není allopurinol doporučován ke zpomalení progresu CKD.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr;12(1):7-11. doi: 10.1016/j.kisu.2021. 11. 003. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35529086; PMCID: PMC9073222.
2. Wen J, Wei C, Giri M, Zhuang R, Shuliang G. Association between serum uric acid/serum creatinine ratios and lung function in the general American population: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2007-2012. *BMJ Open Respir Res*. 2023 Mar;10(1):e001513. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001513. PMID: 36882222; PMCID: PMC10008480.
3. Tan MY, Mo CY, Li F, Zhao Q. The association between serum uric acid and hypertriglyceridemia: evidence from the national health and nutrition examination survey (2007–2018). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 18;14:1215521. doi: 10.3389/fendo.2023.1215521. PMID: 37534213; PMCID: PMC10392824.
4. Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, Neagu TP, et al. Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 16;23(6):3188. doi: 10.3390/ijms23063188. PMID: 35328614; PMCID: PMC8949471.
5. Piani F, Cicero AFG, Borghi C. Uric Acid and Hypertension: Prognostic Role and Guide for Treatment. *J Clin Med*. 2021 Jan 24;10(3):448. doi: 10.3390/jcm10030448. PMID: 33498870; PMCID: PMC7865830.
6. Casanova AG, Morales AI, Vicente-Vicente L, López-Hernández FJ. Effect of uric acid reduction on chronic kidney disease. Systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2024 Mar 26;15:1373258. doi: 10.3389/fphar.2024.1373258. PMID: 38601468; PMCID: PMC11005459.
7. Feig DI. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009 Nov;18(6):526-30. doi: 10.1097/MNH.0b013e328330d9d0. PMID: 19654543; PMCID: PMC2885828.
8. Haig A. The Formation and Excretion of Uric Acid, Considered with Reference to Gout and Allied Diseases: Being a Thesis for the Degree of M.D. in the University of Oxford. *Br Med J*. 1888 Jul 7;2(1436):10-2. doi: 10.1136/bmj.2.1436. 10. PMID: 20752365; PMCID: PMC2197590.
9. Li X, Qi C, Shao M, et al. A System for Discovering Novel Uricosurics Targeting Urate Transporter 1 Based on In Vitro and In Vivo Modeling. *Pharmaceutics*. 2024 Jan 25;16(2):172. doi: 10.3390/pharmaceutics16020172. PMID: 38399232; PMCID: PMC10893275.
10. Shen Z, Xu L, Wu T, et al. Structural basis for urate recognition and apigenin inhibition of human GLUT9. *Nat Commun*. 2024 Jun 12;15(1):5039. doi: 10.1038/s41467-024-49420-9. PMID: 38866775; PMCID: PMC11169512.
11. Lan Q, Zhao Z, Liao H, et al. Mutation in Transmembrane Domain 8 of Human Urate Transporter 1 Disrupts Uric Acid Recognition and Transport. *ACS Omega*. 2022 Sep 15;7(38):34621-34631. doi: 10.1021/acsomega.2c04543. PMID: 36188325; PMCID: PMC9521027.
12. Kang EH, Park EH, Shin A, et al. Cardiovascular risk associated with allopurinol vs. benzbromarone in patients with gout. *Eur Heart J*. 2021 Nov 21;42(44):4578-4588. doi: 10.1093/eurheartj/ehab619. PMID: 34508567; PMCID: PMC8633759.
13. Suijk DLS, van Baar MJB, van Bommel EJM, et al. SGLT2 Inhibition and Uric Acid Excretion in Patients with Type 2 Diabetes and Normal Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 May;17(5):663-671. doi: 10.2215/CJN.11480821. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35322793; PMCID: PMC9269569.
14. Huynh TLT, Pham PT, Tran HD, et al. Losartan and dapagliflozin combination therapy in reducing uric acid level compared to monotherapy in patients with heart failure. *PeerJ*. 2024 Nov 29;12:e18595. doi: 10.7717/peerj.18595. PMID: 39624121; PMCID: PMC11610471.
15. Jung JY, Choi Y, Suh CH, et al. Effect of fenofibrate on uric acid level in patients with gout. *Sci Rep*. 2018 Nov 13;8(1):16767. doi: 10.1038/s41598-018-35175-z. PMID: 30425304; PMCID: PMC6233215.
16. Leoncini G, Barnini C, Manco L, et al. Uric acid lowering for slowing CKD progression after the CKD-FIX trial: a solved question or still a dilemma? *Clin Kidney J*. 2022 Mar 12;15(9):1666-1674. doi: 10.1093/ckj/sfac075. PMID: 36003668; PMCID: PMC9394710.
17. Kataoka H, Mochizuki T, Ohara M, et al.; FEATHER Investigators. Urate-lowering therapy for CKD patients with asymptomatic hyperuricemia without proteinuria elucidated by attribute-based research in the FEATHER Study. *Sci Rep*. 2022 Mar 8;12(1):3784. doi: 10.1038/s41598-022-07737-9. PMID: 35260678; PMCID: PMC8904814.
18. Chen Q, Wang Z, Zhou J, et al. Effect of urate-lowering therapy on cardiovascular and kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:1576-1586.
19. Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4):684-701. doi: 10.1016/j.kint.2023. 10. 016. PMID: 38519239.
20. Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017 Sep;70(3):422-439. doi: 10.1053/j.ajkd.2017. 01. 055. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28456346; PMCID: PMC5572666.
21. Li K, Ma Y, Xia X, et al. Possible correlated signaling pathways with chronic urate nephropathy: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Aug 11;102(32):e34540. doi: 10.1097/MD.00000000000034540. PMID: 37565908; PMCID: PMC10419604.