

Asemptomatik Hiperürisemi Tedavi Edilmeli mi?

Should We Treat Asymptomatic Hyperuricemia?: Review

Elif ARI,^a
Cemal GÖKTAŞ,^b
Ahmet YAVUZ^a

^aNefroloji Kliniği,
^bÜroloji Kliniği,
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 30.06.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 18.08.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Elif ARI
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
elifaribakir@gmail.com

ÖZET Asemptomatik hiperürisemi, serum ürik asit düzeyinin, gut, ürik asit nefropatisi, nefrolitiazis gibi kristal depolanma hastalığı bulguları olmaksızın yüksek saptanmasıdır. Son yıllarda bütün dünyada gut ve asemptomatik hiperürisemi prevalansı artmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda asemptomatik hiperüriseminin önemli metabolik, renal ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğuna dair klinik, epidemiyolojik ve deneysel veriler artmaktadır. Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı ve metabolik sendrom gibi hastalıklarla ilişkili olabileceği yönünde bulgular elde edilse de neden-sonuç ilişkisi net olarak kurulamamaktadır. Deneysel çalışmalarda, ürik asit düzeyi artışının renal arteriyolar hipertrofiye ve hipertansiyona yol açtığına dair kanıtlar saptanmıştır. Bazı klinik çalışmaların sonuçları da bu deneysel verileri desteklemektedir. Ancak, hâlen yanıtlanmamış önemli sorulardan biri asemptomatik hiperüriseminin hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı patogenezinde etkili olup olmadığı, diğeri ise asemptomatik hiperüriseminin ürat düşürücü ilaçlarla tedavi edilmesinin kardiyovasküler ve renal prognoz üzerine olan etkisidir. Henüz kanıtlar yeterli olmasa da çok sık rastlanan bir laboratuvar anormalliği olan asemptomatik hiperüriseminin hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı patogenezinde etkili olduğu, ürat düşürücü ilaçlarla tedavi edilmesinin bu hastalıkların gelişimi ve ilerlemesine engel olabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir. Bu konuda hâlen devam eden çalışmaların sonuçları beklenmektedir. Bu çalışmamızda, hiperürisemi ile ilişkili olabilecek önemli hastalıklar ve hiperürisemi tedavisinin olası faydaları güncel literatür eşliğinde tartışılmış, tedavi hedefleri konusundaki son veriler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hiperürisemi; kalp ve damar hastalıkları

ABSTRACT Asymptomatic hyperuricemia is a term traditionally applied to settings in which the serum urate concentration is elevated but in which neither symptoms nor signs of monosodium urate crystal deposition disease, such as gout, or uric acid renal disease, have occurred. Across the globe, both gout and asymptomatic hyperuricemia have become increasingly common over the last few decades. Hyperuricemia is clearly associated with several comorbid conditions, including hypertension, cardiovascular disease, chronic kidney disease and components of metabolic syndrome, but has not been established as a causal risk factor in any of these disorders. Experimental studies showed an association between increased uric acid and renal arteriolar hypertrophy and hypertension. These preliminary results were supported with clinical studies. Important questions that remain unanswered include whether addressing asymptomatic hyperuricemia forestalls the onset of hypertension and chronic renal failure, and whether treating asymptomatic hyperuricemia with urate-lowering agents improves cardiovascular and renal outcomes. Despite, being limited at this time, a few randomized intervention studies showed that asymptomatic hyperuricemia may be a risk factor for developing incidental hypertension and chronic kidney disease. This article reviews the most recent data regarding the relationship between hyperuricemia, hypertension, chronic kidney disease and cardiovascular disease, as well as emerging evidence as to whether treatment of hyperuricemia improves cardiovascular and renal outcomes.

Key Words: Hyperuricemia; cardiovascular diseases

doi: 10.5336/intermed.2015-46989

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Intern Med 2016;1(1):37-41

Asemptomatik hiperürisemi, serum ürik asit düzeyinin, kristal depolanma hastalığı bulguları olmaksızın yüksek (>7 mg/dL) saptanmasıdır. Dünyada gut prevalansı %4, asemptomatik hiperürisemi prevalansı ise %20 civarında seyretmektedir.¹ Asemptomatik hiperürisemisi olan bireyde herhangi bir zamanda aşikar hastalık bulguları gelişebilmektedir:

1. Gut artriti,
2. Toföz gut,
3. Hiperürisemik nefropati,
4. Ürik asit taşı.

Hiperürisemik bireylerin yaklaşık 2/3'ü ömür boyu asemptomatik kalmaktadır. Kadınlarda östrojenik bileşikler renal ürik asit klerensini artırdığından hiperürisemi gelişmesi postmenopozal dönemde daha sık görülmektedir.

Hiperürisemi gelişimini kolaylaştıran ve gut gelişme riskini artıran faktörler:

1. Alkol kullanımı,
2. Fazla miktarda et ve deniz ürünü tüketmek,
3. İlaçlar [diüretikler, beta-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)],
4. Hipertansiyon,
5. Obezite,
6. Yüksek fruktoz içeren diyet.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda asemptomatik hiperüriseminin önemli metabolik, renal ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğuna dair klinik, epidemiyolojik ve deneysel veriler artmaktadır. Tedavinin bu hastalıkların gelişimi ve ilerlemesine engel olabileceği yönünde bulgular elde edilmektedir.

Bu çalışmada, hiperürisemi ile ilişkili olabilecek hastalıklar ve hiperürisemi tedavisinin olası faydaları tartışılmış, tedavi hedefleri konusundaki güncel veriler sunulmuştur.

Asemptomatik hiperüriseminin ilişkili olduğu durumlar:

1. Hipertansiyon (HT),
2. Kronik böbrek hastalığı (KBH),

3. Kardiyovasküler hastalık (KVS hastalığı),
4. Metabolik sendrom,
5. Diabetes mellitus (DM).

HİPERTANSİYON VE HİPERÜRİSEMİ İLİŞKİSİ

Deneysel modellerde hiperüriseminin, HT gelişimini indüklediği gösterilmiştir.² Hiperürisemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktive ederek, nitrik oksit üretimini azaltıp endotel disfonksiyonuna yol açarak ve vasküler düz kas proliferasyonu ile renal iskemiye neden olarak HT gelişimine katkıda bulunmaktadır.^{2,3} Son yıllarda yapılan küçük randomize ve daha geniş randomize olmayan çalışmalarda, asemptomatik hiperüriseminin HT gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu; allopurinol tedavisinin küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir kan basıncı düşüşü sağladığı gösterilmiştir.^{4,5} Bu konuda mevcut kanıtların henüz yetersiz olduğu, geniş randomize-kontrollü çalışmalar olmadan öneride bulunmanın doğru olmadığı düşüncesi yaygındır.⁶ Prospektif bir kohort çalışması hâlen devam etmektedir.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI (KBH) VE HİPERÜRİSEMİ İLİŞKİSİ

Asemptomatik hiperüriseminin KBH progresyonuna katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Deneysel modelde sıçanda afferent arteriyolde vasküler düz kas proliferasyonunu stimüle ederek renal perfüzyonu azalttığı gösterilmiştir.⁷ Renal perfüzyonun azalması renal iskemiye yol açmakta, sonuçta KBH ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda, ürik asit serum düzeyinin KBH gelişiminde ve ilerlemesinde etkili olduğu bir çalışmada ürik asit düşürücü tedavinin KBH ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir.⁸⁻¹¹ Goicoechea ve ark.nın son yayımlanan araştırmasına göre, KBH tanısıyla izlenen hastalara ürik asit düşürücü tedavi verilmiş, beş yılın sonunda KBH ilerlemesini yavaşlattığı ve kardiyovasküler olay sıklığını azalttığı gösterilmiştir.¹² Benzer şekilde, asemptomatik hiperürisemi saptanan Tip 2 DM hastalarında allopurinol tedavisinin üç yıllık izlem

sonunda diyabetik nefropati gelişimine engel olduğu, ürik asit düşürücü tedavinin renal fonksiyonları koruduğu sonucuna varılmıştır.¹³ Bu kanıtlar ilginç olmakla birlikte, genel görüş, KBH progresyonunu yavaşlatmak amacıyla tedavi önerisinde bulunmak için yetersiz olduğu yönündedir.

KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VE HİPERÜRİSEMİ İLİŞKİSİ

Geniş epidemiyolojik çalışmalar, asemptomatik hiperüriseminin KVS hastalığı insidansını ve mortaliteyi artırdığını göstermektedir. Son zamanlarda yayımlanmış bir meta-analizde de aynı şekilde zayıf fakat anlamlı bir ilişki olduğu saptanmış,¹⁴ ancak çok yakın zamanda yayımlanan başka bir çalışmada asemptomatik hiperüriseminin (gut hastalığı yoksa) KVS hastalığı insidansını artırmadığı sonucuna varılmıştır.¹⁵ Asemptomatik hiperürisemide ürik asit düşürücü tedavinin KVS hastalığı prognozu üzerindeki etkisini değerlendiren plasebo kontrollü klinik çalışma yoktur. Kanıt olmadığından, KVS prognozunu iyileştirmek amacıyla tedavi önerilmez.¹⁶

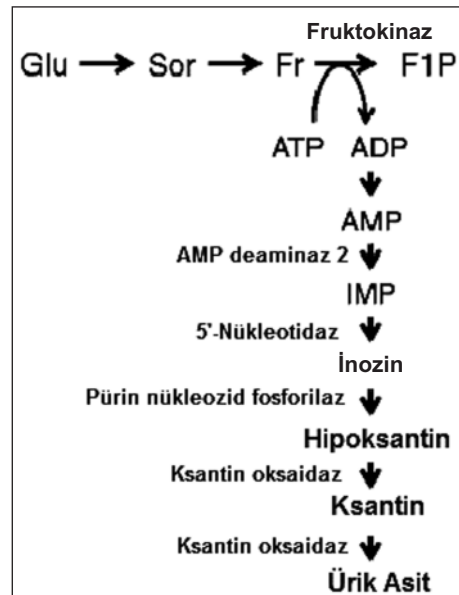
Ancak, gut hastalığı olan bireylerde hiperüriseminin KVS olay sıklığını artırdığı gözlenmiştir.⁴ Allopurinol tedavisi alan gut hastalarında KVS prognozunun daha iyi olduğu çeşitli çalışmalarda gözlenmiştir.^{17,18} Yakın gelecekte yayımlanacak yeni araştırmalarla gut hastalarında ve asemptomatik hiperürisemi saptanan bireylerde KVS koruma amacıyla allopurinol tedavisi önerilebilir, ancak günümüz literatüründe kanıtlar hâlen yetersizdir.¹⁹

METABOLİK SENDROM, DİABETES MELLİTUS VE ÜRİK ASİT İLİŞKİSİ

Mısır şurubu ihtiva eden içeceklerin fazla tüketilmesi metabolik sendrom, Tip 2 DM, hiperlipidemi ve yağlı karaciğer hastalığı risklerini artırmaktadır.^{20,21} Fruktoz yıkımının son ürünü olan ürik asit, bu hastalıkların patogenezinde etkili gibi görünmektedir.²²⁻²⁴ İşlenmiş endüstriyel gıdaların içerisindeki mısır şurubu, ksenobiyotikler ve alkol hiperürisemiye neden olmakta, hiperürisemi de metabolik sendrom, insülin direnci, abdominal obezite, hiperlipidemi gibi metabolik ve hemodinamik bozukluklara yol açmaktadır.²⁵ Ürik asidin

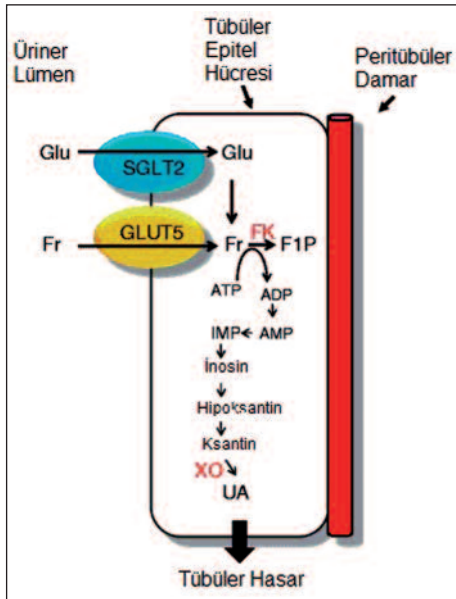
santral sinir sisteminde antioksidan özellikler gösterdiği bilinmekle birlikte, DM hastalığında vasküler komplikasyonların gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir.^{24,26} Diyabetle ilişkili faktörlerden fruktoz, poliol yolağının aşırı aktivasyonu ile artmakta, fruktoz yıkım ürünü olarak ortaya çıkan ürik asit diyabetik nefropati gelişimine katkı sağlamaktadır (Şekil 1).²⁷ Bazı diyabetik hastaların diyabetik nefropati gelişimine daha yatkın olmasının nedeni, fruktoz metabolizmasındaki varyasyona sekonder renal tübül hücrelerinde fruktoz birikiminin daha fazla olması nedeni ile olabilir.²⁸

Fruktoz 1 g/kg dozunda alındığında serum ürik asit düzeylerini iki saat içinde hızla yükseltmektedir.²⁹ Fruktoz içeren sıvıların tüketilmesi serum ürik asit düzeyini glukoz içeren sıvılara göre daha fazla yükseltmektedir.^{30,31} Deneysel modellerde gösterilmiştir ki, poliol yolağının ürünü fruktoz ve fruktoz yıkım ürünü olan ürik asit tübülointerstisyel hasar yaparak diyabetik nefropati gelişimini kolaylaştırmaktadır (Şekil 2).^{32,33} Ürik asit düzeyinin yüksek olması ayrıca oksidatif stresi arttırmakta, lipid metabolizmasını bozmakta ve böbreklerde tübülointerstisyel inflamasyon ve fibrozise neden olmaktadır.²⁵



ŞEKİL 1: Fruktoz metabolizması ve poliol yolağı.

Glu: Glukoz; sor: Sorbitol; fr: Fruktoz; F1P: Fruktoz 1 fosfat; ATP: Adenin trifosfat; ADP: Adenin difosfat; AMP: Adenin monofosfat; IMP: İnosin monofosfat.



ŞEKİL 2: Fruktoz yıkım ürünlerinin renal tübülointerstisyel hasar yapma mekanizması.

Glu: Glukoz; fr: Fruktoz; FK: Fruktokinaz; F1P: Fruktoz 1 fosfat; ATP: Adenin trifosfat; ADP: Adenin difosfat; IMP: Inozin monofosfat; AMP: Adenin monofosfat; XO: Ksantin oksidaz. (Renkli hâli için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/ic-hastaliklari-dergisi/500/tr-index.html>

TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Asemptomatik hiperürisemi tedavisinde farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin başlanması bireyselleştirilmelidir. Hiperürisemiye bağlı hastalık riski ile tedavinin potansiyel fayda ve olası yan etkileri karşılaştırılmalıdır. Asemptomatik durumda farmakolojik tedavinin faydaları konusunda kanıtlar henüz yetersizdir.

- Bütün hastalara yaşam tarzı değişikliği önerilir (mısır şurubu içeren gıdaların kesilmesi, diyetteki purin içeriğinin azaltılması, alkolün kesilmesi, ideal vücut ağırlığına ulaşmak, düzenli fiziksel aktivite).^{1,27}

- Hiperürisemiye tetikleyen veya ürik asidin renal atılımını azaltan ilaçlardan uzak durulmalıdır (tiyazid ve loop diüretikleri, ACE inhibitörleri, beta-blokerler, ARB).^{1,16}

- Gut artriti, toföz gut veya ürolitiazis riski yüksek olan hastalara ürik asit >8 mg/dL ise tedavi başlanmalıdır.^{1,16}

- Serum ürik asit düzeyi >13 mg/dl (erkek hasta), >10 mg/dl (kadın hasta) olan bireylerde

yaşam tarzı değişikliği ile birlikte farmakolojik tedavi önerilmelidir.¹

- Yaşam beklentisi uzun, KVS hastalık riski yüksek (veya KVS hastalığı olan) seçilmiş hastalarda ürik asit düzeyi >8 mg/dL olduğunda da farmakolojik tedavi önerilebilir.¹

- Yaşam tarzı değişikliği yeterli olmayan hastada asemptomatik durumun farmakolojik tedavisinin olası yan etkileri anlatılmalı, uzun dönemde potansiyel kardiyovasküler ve renal risklerden korunmak amacıyla tedavi önerildiği, ancak bu önerinin bütün dünyada aynı şekilde kabul edilmediği vurgulanmalıdır. Henüz kanıtlar yeterli olmasa da asemptomatik hiperürisemi hastalarına ABD'de tedavi önerilmez iken, Japonya'da HT veya KBH olan hastalara önerilmektedir.¹⁹

- KBH olan hastalarda da asemptomatik hiperürisemi yaklaşımı farklı değildir. KBH nedeni ne olursa olsun, genç ve yaşam beklentisi uzun, KVS hastalık riski yüksek (HT, hiperlipidemi, aile öyküsü, sigara kullanıcısı, insülin direnci, metabolik sendrom saptanan) hastalarda ürik asit >8 mg/dL ise tedavi önerilebilir.^{16,34} Yaşam tarzı değişikliğine rağmen KBH hastasının serum ürik asit düzeyi >13 mg/dL (erkek hasta), >10 mg/dL (kadın hasta) ise yaşam beklentisine bakılmaksızın asemptomatik hiperürisemi tedavi edilmelidir.

- Ciddi asemptomatik hiperürisemisi olsa da konjestif kalp yetmezliği hastalarına tedavi önerilmez. Kalp yetmezliğine bağlı renal hipoperfüzyon olan ve urat atılımı azalan bu hastaların serum ürik asit düzeyleri çok yüksek saptanabilir, ancak renal atılım azaldığından urat nefropatisi riski nispeten düşüktür.¹ Ayrıca, yaşam beklentisi düşük bu hasta grubunda renal ve/veya kardiyovasküler koruma amaçlı tedavi verilmesine gerek yoktur.

SONUÇ

Asemptomatik hiperürisemi, bir hastalık olarak kabul edilmemeli, ancak klinik bulguları kolaylaştırılan predispozan bir faktör olarak değerlendirilmelidir. Aslında önemli metabolik, renal ve KVS hastalıklarla ilişkisi olduğuna dair klinik, epidemi-

yolojik ve deneysel veriler artmaktadır. Tedavi edilmesi ile ilgili yeterli kanıt olmamakla birlikte tedavi önerisi bireyselleştirilmelidir. Tedavi edilmezse vereceği zararlar ve eşlik eden hastalıklar ile

ömür boyu sürecek tedavinin fayda ve zararları düşünülmalıdır. Yaşam tarzı değişikliği ve diyetle pürin kısıtlamasına rağmen serum ürik asit >8 mg/dL olan seçilmiş hastalarda tedavi önerilir.

KAYNAKLAR

- Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987;82(3):421-6.
- 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. *J Hypertens* 2008; 26(2):269-75.
- Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282(6):F991-7.
- Abeles AM. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17(3):13.
- Gois PH, Luchi WM, Seguro AC. Allopurinol on hypertension: insufficient evidence to recommend. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15(9):700.
- Gois PH, Souza ER. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1: CD008652.
- Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005;67(1):237-47.
- Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(6):1204-11.
- Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(12):2407-13.
- Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009;53(5):796-803.
- Goicoechea M, De Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(8):1388-93.
- Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdellas U, Verde E, Macias N, Santos A, 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):543-9.
- Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83(4):475-82.
- Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2010;62(2): 170-80.
- van Durme C, van Echteld IA, Falzon L, Aletaha D, van der Heijde DM, Landewé RB. Cardiovascular risk factors and comorbidities in patients with hyperuricemia and/or gout: a systematic review of the literature. *J Rheumatol Suppl* 2014;92:9-14.
- Vinik O, Wechalekar MD, Falzon L, Buchbinder R, van der Heijde DM, Bombardier C. Treatment of asymptomatic hyperuricemia for the prevention of gouty arthritis, renal disease, and cardiovascular events: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl* 2014;92:70-4.
- Grimaldi-Bensouda L, Alépérovitch A, Aubrun E, Danchin N, Rossignol M, Abenham L, et al. The PGRx MI Group. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. *Ann Rheum Dis* 2015;74(5):836-42.
- Kok VC, Horng JT, Chang WS, Hong YF, Chang TH. Allopurinol therapy in gout patients does not associate with beneficial cardiovascular outcomes: a population-based matched-cohort study. *PLoS One* 2014;9(6): e99102.
- Yamanaka H; Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011;30(12):1018-29.
- Johnson RJ, Segal M, Sautin Y, Nakagawa T, Feig D, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86(4):899-906.
- Goszka G, Brymora A, Flisiński M, Maniatus J. Dietary fructose-prevalance and effects on metabolism, potential risk of increased metabolic syndrome complications. *Med Biol Sci* 2010;24(2):11-5.
- Bjornstad P, Lanaspas MA, Ishimoto T, Kosugi T, Kume S, Jalal D, et al. Fructose and uric acid in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2015;58(9):1993-2002.
- Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006;73(2): 1059-64.
- Kanbay M, Sánchez-Lozada G, Franco M, Madero M, Solak Y, Rodriguez-Isturbe B, et al. Microvascular disease and its role in the brain and cardiovascular system: a potential role for uric acid as a cardiorenal toxin. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(2):430-7.
- Lima WG, Martin-Santos ME, Chaves VE. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. *Biochimie* 2015;116:17-23.
- Maahs DM, Caramori L, Cherney DZ, Galecki AT, Gao C, Jalal D, et al. Uric acid lowering to prevent kidney function loss in diabetes: the preventing early renal function loss (PERL) allopurinol study. *Curr Diab Rep* 2013;13(4): 550-9.
- Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiq M, Sundaram S, Le M, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes* 2013;62(10):3307-15.
- Flath MC, Bylander JE, Sens DA. Variation in sorbitol accumulation and polyol-pathway activity in cultured human proximal tubule cells. *Diabetes* 1992;41(9):1050-5.
- Stirpe F, Della Corte E, Bonetti E, Abbondanza A, Abbati A, De Stefano F. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet* 1970; 2(7686):1310-1.
- Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, Graham JL, Hatcher B, Griffen SC, et al. Consumption of fructose-but not glucose-sweetened beverages for 10 weeks increases circulating concentrations of uric acid, retinol binding protein-4, and gamma-glutamyl transferase activity in overweight/obese humans. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9(1):68.
- Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008;59(1):109-16.
- Nakayama T, Kosugi T, Gersch M, Connor T, Sanchez-Lozada LG, Lanaspas MA, et al. Dietary fructose causes tubulointerstitial injury in the normal rat kidney. *Am J Renal Physiol* 2010;298(3):F712-20.
- Aoyama M, Isshiki K, Kume S, Chin-Kanasaki M, Araki H, Araki S, et al. Fructose induces tubulointerstitial injury in the kidney of mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;419(2): 244-9.
- Macias N, Goicoechea M, de Vinuesa MS, Verdalles U, Luño J. Urate reduction and renal preservation: what is the evidence? *Curr Rheumatol Rep* 2013;15(12):386.