

## Hiperuricemia e doença renal crônica: tratar ou não tratar

### Hyperuricemia and chronic kidney disease: to treat or not to treat

#### Autores

Federica Piani<sup>1,2</sup>   
 Fumihiko Sasai<sup>1\*</sup>   
 Petter Bjornstad<sup>1</sup>   
 Claudio Borghi<sup>2</sup>   
 Ashio Yoshimura<sup>3</sup>   
 Laura G. Sanchez-Lozada<sup>1</sup>   
 Carlos Roncal-Jimenez<sup>1</sup>   
 Gabriela E. Garcia<sup>1</sup>   
 Ana Andres Hernando<sup>1</sup>   
 Gabriel Cara Fuentes<sup>1</sup>   
 Bernardo Rodriguez-Iturbe<sup>4</sup>   
 Miguel A Lanasa<sup>1</sup>   
 Richard J Johnson<sup>1,5</sup> 

<sup>1</sup>University of Colorado School of Medicine, Division of Renal Diseases and Hypertension, Department of Medicine, Aurora, CO, USA.

<sup>2</sup>University of Bologna, Department of Medical and Surgical Sciences, Bologna, Italy.

<sup>3</sup>Shin-Yokohama Daiichi Hospital, Yokohama, Kanagawa, Japan.

<sup>4</sup>Hospital Universitario de Maracaibo, Instituto de Investigaciones Científicas, Ivic-Zulia, Maracaibo, Venezuela.

<sup>5</sup>Rocky Mountain VA Medical Center, Aurora, CO, USA.

Data de submissão: 16/12/2020.

Data de aprovação: 28/12/2020.

#### Correspondência para:

Federica Piani.  
 E-mail: federica.piani@cuanschutz.edu

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-U002>

#### RESUMO

A hiperuricemia é comum na doença renal crônica (DRC) e pode estar presente em até 50% dos pacientes que se apresentam para diálise. A hiperuricemia pode ser secundária ao comprometimento da taxa de filtração glomerular (TFG) que ocorre na DRC. No entanto, ela também pode preceder o desenvolvimento da doença renal e mesmo prever uma DRC incidente. Estudos experimentais de modelos hiperuricêmicos descobriram que tanto o ácido úrico solúvel quanto o cristalino podem causar danos renais significativos, caracterizados por isquemia, fibrose tubulointersticial e inflamação. Entretanto, a maioria dos estudos de randomização Mendeliana falhou em demonstrar uma relação causal entre o ácido úrico e a DRC, e os ensaios clínicos têm apresentado resultados variáveis. Aqui sugerimos explicações potenciais para os achados clínicos e genéticos negativos, incluindo o papel do ácido úrico cristalino, do ácido úrico intracelular e da atividade da xantina oxidase na lesão renal mediada por ácido úrico. Propomos ensaios clínicos futuros, bem como um algoritmo para o tratamento de hiperuricemia em pacientes com DRC.

**Descritores:** Hiperuricemia; Ácido Úrico; Lesão Renal Aguda; Insuficiência Renal Crônica; Alopurinol; Doenças Cardiovasculares.

#### ABSTRACT

Hyperuricemia is common in chronic kidney disease (CKD) and may be present in 50% of patients presenting for dialysis. Hyperuricemia can be secondary to impaired glomerular filtration rate (GFR) that occurs in CKD. However, hyperuricemia can also precede the development of kidney disease and predict incident CKD. Experimental studies of hyperuricemic models have found that both soluble and crystalline uric acid can cause significant kidney damage, characterized by ischemia, tubulointerstitial fibrosis, and inflammation. However, most Mendelian randomization studies failed to demonstrate a causal relationship between uric acid and CKD, and clinical trials have had variable results. Here we suggest potential explanations for the negative clinical and genetic findings, including the role of crystalline uric acid, intracellular uric acid, and xanthine oxidase activity in uric acid-mediated kidney injury. We propose future clinical trials as well as an algorithm for treatment of hyperuricemia in patients with CKD.

**Keywords:** Hyperuricemia; Uric Acid; Acute Kidney Injury; Renal Insufficiency, Chronic; Allopurinol; Cardiovascular Disease.

#### INTRODUÇÃO

A prevalência de doença renal crônica (DRC) e hiperuricemia está aumentando em todo o mundo<sup>1</sup>. A DRC comumente associa-se à gota, e essa associação é conhecida desde meados do século XIX<sup>2,3</sup>. Numerosos estudos epidemiológicos têm demonstrado consistentemente que a hiperuricemia prevê, de forma independente, uma DRC incidente<sup>4-6</sup>. Além

disso, a hiperuricemia frequentemente se associa a outros fatores de risco para DRC, tais como hipertensão e síndrome metabólica<sup>1</sup>. No entanto, a maioria dos estudos de randomização Mendeliana falhou em encontrar uma relação causal<sup>7</sup>. Os ensaios clínicos também forneceram dados inconsistentes; embora estudos anteriores tenham geralmente mostrado benefícios, dois ensaios clínicos recentes não encontraram efeitos da redução do



ácido úrico sérico em participantes com diabetes tipo 1 com DRC ou em pacientes com DRC não diabética (Tabela 1). Além disso, permanece em debate se a hiperuricemia assintomática na ausência de gota confere risco semelhante para a DRC do que aquelas com gota<sup>4</sup>. Aqui discutimos a controvérsia do papel da hiperuricemia na DRC, e avaliamos criticamente o papel terapêutico da redução do ácido úrico sérico em pacientes com DRC.

#### PATOGÊNESE DA HIPERURICEMIA NA DRC

Embora as concentrações de ácido úrico sejam rigorosamente reguladas na maioria das espécies, os humanos perderam essa capacidade regulatória devido a uma perda mutacional na uricase que degrada o ácido úrico a 5-hidroxiisourato e subsequentemente a alantoína<sup>8</sup>. Uma consequência é que o ácido úrico sérico pode ser aumentado pela ingestão dietética de alimentos ricos em purina, frutose e álcool. Por sua vez, a regulação das concentrações de ácido úrico é feita principalmente por excreção renal (dois terços da eliminação total) e intestinal (um terço)<sup>9</sup>. Além disso, uma pequena quantidade de ácido úrico é metabolizada por oxidantes em alantoína, triureto ou 6-aminouracil<sup>10</sup>. No rim, o ácido úrico é filtrado livremente, com uma rede 90% reabsorvida no túbulo proximal por diferentes transportadores (por exemplo, transportador de urato 1 (URAT1), e transportador de ânion orgânico 4 (OAT4)), e com aproximadamente 10% excretado<sup>11</sup>. À medida que a função renal diminui, o ácido úrico é retido<sup>12</sup>. No entanto, foi demonstrado que o comprometimento renal é acompanhado por um aumento compensatório significativo na excreção fracionada de ácido úrico (FeUA, do inglês fractional excretion of uric acid) e na excreção de ácido úrico por volume de filtração glomerular<sup>12</sup>. Além disso, a excreção extra renal de ácido úrico também aumenta como uma resposta compensatória à redução da excreção renal de ácido úrico<sup>13</sup>. Assim, embora a função renal comprometida aumente os níveis de ácido úrico sérico, sua contribuição é menor que os efeitos da função renal comprometida sobre, por exemplo, o nitrogênio uréico no sangue e a creatinina.

Embora a hiperuricemia possa resultar de função renal comprometida, vários estudos relataram que a hiperuricemia normalmente precede o desenvolvimento da DRC<sup>14-16</sup>. Isso pode ocorrer em parte porque condições como obesidade, síndrome metabólica e hipertensão são fatores de risco para

a DRC e também são comumente associadas à hiperuricemia. Os mecanismos propostos para a hiperuricemia nestas condições incluem a redução na FeUA dependente de insulina, um aumento mediado pela hipercolesterolemia na atividade da xantina oxidase (XO) e uma vasoconstrição arteriolar aferente induzida por hipertensão com retenção renal de ácido úrico<sup>17-19</sup>.

Uma predisposição genética para hiperuricemia e lesão renal também foi demonstrada. Na verdade, os polimorfismos genéticos na regulação dos níveis de ácido úrico sérico têm sido associados à taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)<sup>20</sup>. Além disso, alguns medicamentos comumente administrados em pacientes com DRC, tais como diuréticos e imunossupressores, também podem aumentar as concentrações de ácido úrico sérico<sup>21</sup>.

#### EPIDEMIOLOGIA DA ASSOCIAÇÃO

A hiperuricemia é um forte fator de risco independente para a DRC incidente<sup>14-16,22-28</sup>. A relação do ácido úrico sérico com a DRC incidente não é linear, mas o risco mostra um rápido aumento à medida que as concentrações de ácido úrico sérico atingem 7 mg/dL ou mais<sup>29,30</sup>. Em contraste, uma vez que os pacientes desenvolvem DRC, o ácido úrico sérico é mais variável, com alguns estudos sugerindo que se trata de um preditor independente para o agravamento da DRC<sup>16,31,32</sup>, enquanto outros estudos sugerem que não<sup>6,33</sup>. Há também alguns estudos do Japão que sugerem que um ácido úrico baixo pode aumentar o risco de DRC, mas isso pode se dar devido à frequência relativamente mais alta de mutações no transportador URAT-1 que está associado a uricosúria grave e lesão renal aguda recorrente (LRA)<sup>34,35</sup>.

Alguns estudos genéticos também sugerem que a hiperuricemia pode conferir risco para a DRC, especialmente nas populações Mexicanas, Nativo Americanas e Italianas.<sup>20,36,37</sup>. Entretanto, um amplo estudo recente de randomização Mendeliana não encontrou qualquer associação entre ácido úrico sérico, TFGe e DRC<sup>7</sup>.

Estes resultados controversos podem ser uma consequência de vieses de seleção devido à heterogeneidade da população hiperuricêmica. Por exemplo, pode fazer diferença se a hiperuricemia é primária (i.e., dietética ou de síntese aumentada) ou secundária (i.e., devido à retenção passiva da excreção renal atenuada devido a uma TFGe reduzida). Outra variável poderia ser o nível de hiperuricemia, pois,

**TABELA 1** ESTUDOS CLÍNICOS SOBRE MEDICAMENTOS REDUTORES DE ÁCIDO ÚRICO EM PACIENTES COM DRC

Estudo	n	População do estudo	Medicamento	AC	Resultado
Siu 2006 <sup>67</sup>	54	Pacientes com hiperuricemia e DRC	Alopurinol	12m	O Alopurinol ajuda a preservar a função renal durante 12 meses de terapia em comparação com os controles
Goicoechea 2010 <sup>68</sup>	113	Pacientes com DRC	Alopurinol vs Controles	24m	O Alopurinol diminuiu a proteína C reativa e atrasou a progressão do comprometimento renal em pacientes com doença renal crônica
Hosoya 2014 <sup>69</sup>	123	Pacientes com idades entre 20-75 anos, com hiperuricemia e DRC estágios 2-3	Topiroxostate vs Placebo	5.5m	As alterações na TFGe não foram significativamente diferentes entre os grupos Topiroxostate e Placebo
Sircar 2015 <sup>70</sup>	93	Pacientes com DRC estágios 3-4	Febuxostat vs Placebo	6m	Febuxostat diminuiu significativamente o declínio na TFGe em comparação com o Placebo
Xuemei Liu 2018 <sup>71</sup>	832	Meta-análise: 12 RCTs	Alopurinol ou Febuxostat	4-24m	O risco de agravamento da função renal, ou DRET ou óbito, foi significativamente reduzido no grupo de tratamento em comparação com o grupo de controle
Kimura 2018 <sup>72</sup>	443	Pacientes japoneses com DRC estágio 3 e hiperuricemia assintomática	Febuxostat vs Placebo	27m	O Febuxostat não mitigou o declínio da função renal
Lee 2019 <sup>73</sup>	141	Pacientes com hiperuricemia e DRC estágio 3	Febuxostat vs Alopurinol	5y	O Febuxostat reduziu o nível de ácido úrico sérico e retardou a progressão da DRC de forma mais eficaz do que o Alopurinol
Badve 2020 <sup>60</sup>	363	Pacientes com DRC estágio 3-4 e sem histórico de gota que tiveram uma relação albumina:creatinina urinária $\geq 265$ ou uma diminuição da TFGe de pelo menos 3,0 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> no ano anterior	Alopurinol vs Placebo	26m	O Alopurinol não reduziu significativamente o declínio na TFGe em comparação com o Placebo.
Doria 2020 <sup>59</sup>	530	Pacientes com diabetes tipo 1, AUS > 4,5 mg/dL, e TFGe 40~99 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	Alopurinol vs Placebo	38m	Não foram observadas diferenças significativas na progressão da DRC entre Alopurinol e Placebo
Hsu 2020 <sup>74</sup>	6057	Pacientes com DRC estágio 5 prescritos com Febuxostat ou Alopurinol	Febuxostat vs Alopurinol	4y	O Febuxostat diminuiu a taxa de progressão para a diálise
Sezai 2020 <sup>75</sup>	55	Pacientes com DRC estágio 3-4	Febuxostat vs Topiroxostate	1y	O Febuxostat teve efeitos renoprotetores e antioxidantes mais fortes do que o Topiroxostate

List of abbreviations: CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FU, follow-up.

como mencionado, a relação entre os níveis de ácido úrico sérico e o desenvolvimento de DRC não é linear, mas aumenta exponencialmente para valores de ácido úrico sérico > 7 mg/dL e principalmente > 9 mg/dL<sup>16,29,32,38</sup>. Também é plausível que possa estar relacionado com o fato de haver deposição

de cristais no rim, o que pode esperar-se que seja maior em pacientes com gota, embora as pessoas com hiperuricemia assintomática também possam ter deposição silenciosa de cristais nas articulações e em outros órgãos<sup>39,40</sup>. De fato, a gota tem sido associada a um maior risco de DRC avançada em comparação

com a hiperuricemia assintomática<sup>41,42</sup>. É então evidente como os estudos prévios não são facilmente generalizáveis, uma vez que subgrupos distintos de pessoas com hiperuricemia podem mostrar um risco diferente de DRC.

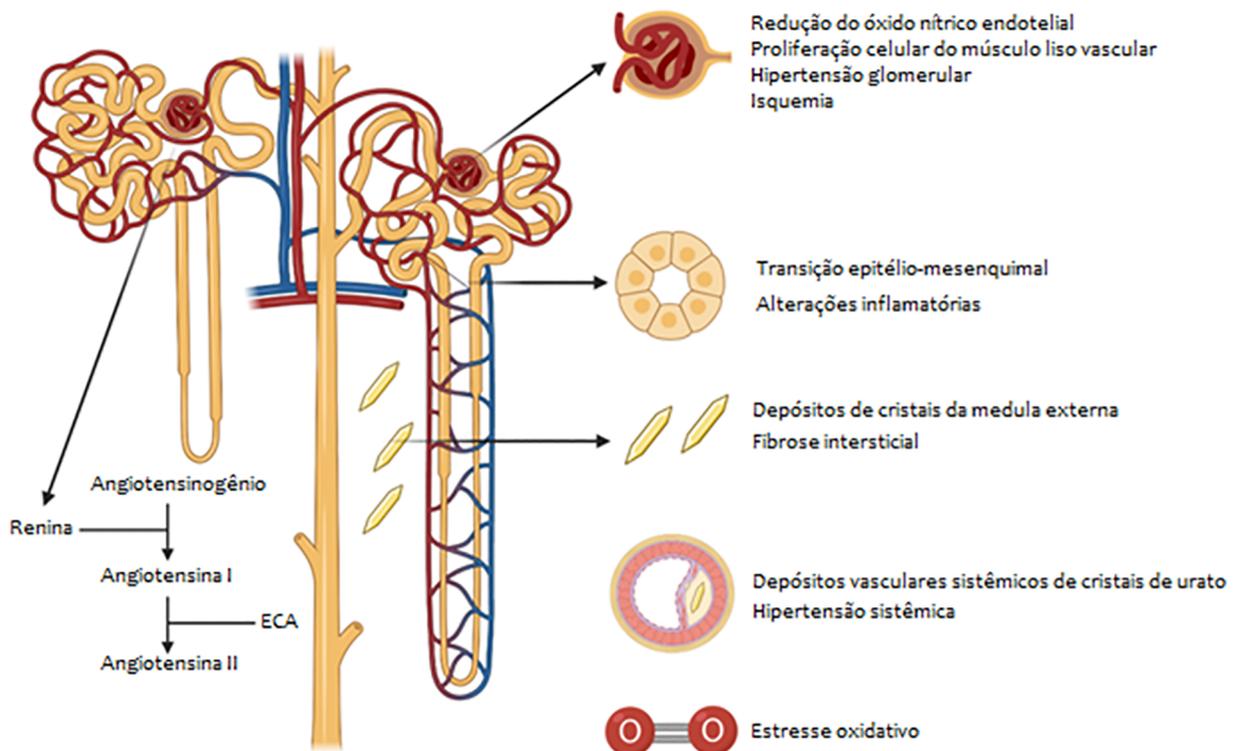
Há também algumas evidências de que os efeitos biológicos do ácido úrico que causam doença renal podem ser mediados mais pelos efeitos intracelulares do ácido úrico em oposição ao ácido úrico sérico<sup>43,44</sup>. Os níveis intracelulares podem ser mais elevados no ambiente onde a síntese é estimulada, como pode ser observado com a alta atividade de xantina oxidoreductase (XO). A atividade plasmática de XO está associada à progressão da DRC e aos desfechos cardiovasculares, independentemente do ácido úrico sérico<sup>45,46</sup>. Isto poderia explicar potencialmente porque o ácido úrico sérico pode não prever a DRC por estudos de randomização Mendeliana, já que os polimorfismos em transportadores de urato que preveem hiperuricemia podem ter efeitos diferentes nas concentrações de ácido úrico intracelular<sup>47</sup>.

#### O ÁCIDO ÚRICO CAUSA LESÃO RENAL?

Acredita-se que a hiperuricemia cause lesão renal por meio de ambos os mecanismos, dependente e independente de cristal<sup>48</sup> (Figura 1).

A via dependente de cristal envolve a deposição de cristais de urato monossódico nos túbulos ou interstício no rim, na medula externa, que leva à inflamação crônica e ao dano tubular<sup>48</sup>. Recentemente foi sugerido que isto pode ser diagnosticado por ultrassonografia renal mostrando uma medula externa “hiperecótica”, e que pode estar presente em um terço dos pacientes com gota, onde se correlaciona com a função renal<sup>49</sup>. Curiosamente, a presença desta nefropatia microcristalina não foi associada à evidência urinária de cristalúria de urato, subjacente à independência dos dois mecanismos fisiopatológicos<sup>49</sup>. É importante notar que também se descobriu que os cristais de urato se depositam tanto na aorta como nas artérias coronárias, onde podem ter um papel na formação da placa e na calcificação vascular<sup>40</sup>. Como tal, a via dependente de cristal também pode ser um mecanismo pelo qual o ácido úrico pode estar envolvido na patogênese da aterosclerose e da doença cardíaca.

O ácido úrico intracelular solúvel também pode causar DRC por meio de um processo independente de cristal. Isso pode ocorrer tanto pela absorção de ácido úrico da circulação quanto pela geração endógena, como por exemplo, a partir da frutose dietética (50).



**Figura 1.** Mecanismos de lesão renal induzida por ácido úrico.

O mecanismo envolve elevações tanto na pressão sistêmica quanto intraglomerular, juntamente com vasoconstrição arteriolar aferente com fluxo sanguíneo renal comprometido, que é mediado pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), por uma redução na biodisponibilidade de óxido nítrico endotelial e pela indução de estresse oxidativo<sup>51,52</sup>. Há também proliferação celular do músculo liso vascular que leva a uma arteriopatologia que prejudica a auto-regulação, e também efeitos nos túbulos que incluem alterações epitélio-mesenquimal e alterações inflamatórias<sup>53-55</sup>. Na verdade, a isquemia é um dos principais achados patológicos tanto no rim humano quanto no animal, de indivíduos afetados por hiperuricemia e gota<sup>56</sup>. Convém notar que a maioria dos estudos em animais sobre hiperuricemia tem usado o modelo de rato hiperuricêmico induzido por ácido oxônico<sup>57</sup>.

### ENSAIOS CLÍNICOS DE ÁCIDO ÚRICO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Os ensaios experimentais de drogas redutoras de ácido úrico na DRC têm sido mesclados (Tabela 1). Uma análise sugeriu que uma das principais razões para os resultados mistos foi que alguns ensaios foram muito curtos ou insuficientes para mostrar uma progressão significativa nos grupos controle, dificultando assim a demonstração de um benefício no grupo de tratamento. Em essência, se o grupo controle não demonstra o agravamento da doença subjacente, é um desafio para qualquer tratamento demonstrar proteção. De fato, estudos que mostram uma progressão significativa (definida como  $\geq 4$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> de diminuição no grupo controle ao longo do tempo do estudo) foram associados a um benefício de terapia de redução de urato. Esta análise argumentou a favor de uma terapia de redução de urato em participantes com hiperuricemia e DRC<sup>58</sup>.

Mais recentemente, foram publicados dois grandes ensaios clínicos, o “Prevenção da Perda Renal Precoce em Diabetes” (PERL, do inglês Preventing Early Renal Loss in Diabetes) e o “Ensaio Controlado de Abandono da Progressão da Doença Renal por Inibição da Xantina Oxidase” (CKD-FIX, do inglês Controlled Trial of Slowing of Kidney Disease Progression from the Inhibition of Xanthine Oxidase), nos quais ocorreu uma progressão significativa nos grupos controle, mas para os quais não foi observado nenhum benefício

no tratamento dos níveis de ácido úrico<sup>59,60</sup>. O PERL foi bem desenhado, mas os participantes que tinham diabetes tipo 1 não tinham gota, e a maioria tinha concentrações normais de ácido úrico sérico. O CKD-FIX também não inscreveu participantes com gota e incluiu indivíduos independentemente de sua concentração de ácido úrico sérico. Ambos os grupos também tiveram taxas de desistência superiores a 15% que foram incluídas na análise por se tratar de estudos com intenção de tratamento. Assim, nenhum dos estudos teve como alvo a população de risco, ou seja, participantes com hiperuricemia com ou sem gota e, portanto, conclusões sobre o tratamento da hiperuricemia na DRC ainda não são claras.

### RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO

Antes de qualquer recomendação ser fornecida, é importante discutir as toxicidades potenciais dos vários tratamentos. O Alopurinol é um inibidor da xantina oxidase que geralmente é bem tolerado, mas pode estar associado a uma síndrome de hipersensibilidade grave que imita uma síndrome de Stevens Johnson em indivíduos portadores do alelo HLA B58<sup>61</sup>. Isto é especialmente comum na população asiática. O outro inibidor comum da xantina oxidase, o Febuxostat, não parece ter esse efeito colateral, mas foi associado ao aumento da mortalidade cardiovascular e por todas as causas em comparação com o Alopurinol no ensaio CARES<sup>62</sup>, embora outro ensaio publicado recentemente não tenha observado qualquer diferença entre o Alopurinol e o Febuxostat nos desfechos cardiovasculares<sup>63</sup>. No ensaio CARES, a maioria dos eventos cardiovasculares ocorreu após o Febuxostat ter sido interrompido<sup>64</sup>. A interrupção dos inibidores da xantina oxidase tem sido associada à piora da função renal em pacientes com DRC, mas somente naqueles que não estão em uso de bloqueadores RAAS<sup>65</sup>. Uma vez que o tratamento dos inibidores da xantina oxidase é conhecido por bloquear o RAAS<sup>66</sup>, é possível que a interrupção dos inibidores da xantina oxidase possa causar uma ativação rebote do RAAS.

Outros agentes redutores de ácido úrico incluem uricosúricos, mas estes não são recomendados em pacientes com DRC, pois aumentos agudos no ácido úrico da urina podem causar uma piora transitória da função renal. No entanto, isto pode ser mitigado pela combinação de um uricosúrico com um inibidor de xantina oxidase. Finalmente, o ácido úrico também pode ser reduzido através de uricases recombinantes

como a pegloticase e a rasburicase. Entretanto, alguns indivíduos podem desenvolver anticorpos para esses agentes que podem limitar sua eventual eficácia.

Claramente, mais ensaios clínicos são necessários. No entanto, baseado no fato de que a hiperuricemia acentuada parece acarretar risco significativo para a progressão de doença renal que pode envolver tanto mecanismos dependentes como independentes de cristal, sugerimos que o tratamento deva ser considerado para indivíduos com concentrações de ácido úrico sérico de 8 mg/dL ou superior e evidência de progressão de sua doença renal, bem como pacientes com histórico de gota, independentemente de sua concentração subjacente de ácido úrico sérico. Na Tabela 1 resumimos os principais estudos clínicos sobre drogas redutoras de ácido úrico em pacientes com DRC. Recomendamos avaliar se os pacientes estão fazendo uso de um inibidor de RAAS antes de iniciar o Alopurinol (começando com doses baixas de 50 mg diários com titulação lenta até um máximo de 300 mg/dia). Todos os pacientes são instruídos a interromper o Alopurinol se desenvolverem uma erupção cutânea, e aqueles de ascendência Asiática devem considerar a tipagem HLA antes do início do medicamento. As alternativas ao Alopurinol podem incluir Febuxostat ou combinações de uricosúrico-xantina oxidase. A pegloticase também pode ser usada para aqueles com gota grave e refratária.

Em resumo, a hiperuricemia é um fator de risco para a DRC, e há fortes evidências de que pode causar doença renal tanto por mecanismos dependentes quanto independentes de cristal. No entanto, os ensaios que examinam os efeitos das intervenções para redução do ácido úrico na DRC têm sido inconsistentes, embora isso seja atribuído aos ensaios que não visam os participantes com maior probabilidade de serem beneficiados, que são aqueles com hiperuricemia e/ou histórico de gota. Até que novos ensaios sejam feitos, ainda assim recomendaríamos medicamentos para a redução do urato para esta população alvo, desde que demonstrem evidência de progressão de sua doença renal. É necessária atenção cuidadosa às potenciais toxicidades de drogas redutoras de urato.

## CONTRIBUIÇÕES DO AUTOR

FP e FS contribuíram igualmente para o artigo e ambos são considerados os primeiros autores. FP e FS escreveram o artigo com a contribuição de todos os autores.

## CONFLITO DE INTERESSES

RJJ tem participação com a XORTX therapeutics que está desenvolvendo novos inibidores de xantina oxidase, e também prestou consultoria para a Horizon Pharma. Nenhum outro indivíduo tem qualquer conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

- Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med.* 2017;15(1):123.
- Davis Junior NS. The cardio-vascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA.* 1897 Aug;29(6):261-2.
- Johnson G. On the diseases of the kidney. London: John W Parker and Son; 1852.
- Krishnan E, Akhras KS, Sharma H, Marynchenko M, Wu E, Tawk RH, et al. Serum urate and incidence of kidney disease among veterans with gout. *J Rheumatol.* 2013 May;40(7):1166-72.
- Fuldeore MJ, Riedel AA, Zarotsky V, Pandya BJ, Dabbous O, Krishnan E. Chronic kidney disease in gout in a managed care setting. *BMC Nephrol.* 2011 Aug;12:36.
- Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which?. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Sep;28(9):2221-8.
- Jordan DM, Choi HK, Verbanck M, Topless R, Won HH, Nadkarni G, et al. No causal effects of serum urate levels on the risk of chronic kidney disease: a Mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2019 Jan;16(1):e1002725.
- Álvarez-Lario B, Macarrón-Vicente J. Uric acid and evolution. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Nov;49(11):2010-5.
- Stewart DJ, Langlois V, Noone D. Hyperuricemia and hypertension: links and risks. *Integr Blood Press Control.* 2019 Dec;12:43-62.
- Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI, et al. Uric acid and hypertension: an update with recommendations. *Am J Hypertens.* 2020 Jul;33(7):583-94.
- Xu X, Li C, Zhou P, Jiang T. Uric acid transporters hiding in the intestine. *Pharm Biol.* 2016 Dec;54(12):3151-5.
- Guan H, Zheng Y, Zhou X, Xu Y, Fu C, Xiao J, et al. Efficacy of different urinary uric acid indicators in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2020 Jul;21:290.
- Fujita K, Yamada H, Iijima M, Ichida K. Electrochemical analysis of uric acid excretion to the intestinal lumen: effect of serum uric acid-lowering drugs and 5/6 nephrectomy on intestinal uric acid levels. *PLoS One.* 2019 Dec;14(12):e0226918.
- Zhou F, Yu G, Wang G, Liu Y, Zhang L, Wang W, et al. Association of serum uric acid levels with the incident of kidney disease and rapid eGFR decline in Chinese individuals with eGFR > 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and negative proteinuria. *Clin Exp Nephrol.* 2019 Jul;23(7):871-9.
- 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 Jun;19(6):1204-11.
- Tsai CW, Lin SY, Kuo CC, Huang CC. Serum uric acid and progression of kidney disease: a longitudinal analysis and mini-review. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170393.
- Galvan AQ, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol.* 1995 Jan;268(1 Pt 1):E1-5.
- Gwinner W, Scheuer H, Haller H, Brandes RP, Groene HJ. Pivotal role of xanthine oxidase in the initiation of tubulointerstitial renal injury in rats with hyperlipidemia. *Kidney Int.* 2006 Feb;69(3):481-7.

19. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med.* 1980 Dec;93(6):817-21.
20. Macias-Kauffer LR, Villamil-Ramirez H, Leon-Mimila P, Jacobo-Albavera L, Posadas-Romero C, Posadas-Sanchez R, et al. Genetic contributors to serum uric acid levels in Mexicans and their effect on premature coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2019 Mar;279:168-73.
21. Salem CB, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford).* 2017 May;56(5):679-88.
22. Ye M, Hu K, Jin J, Wu D, Hu P, He Q. The association between time-mean serum uric acid levels and the incidence of chronic kidney disease in the general population: a retrospective study. *BMC Nephrol.* 2018 Jul;19(1):190.
23. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2018 Mar;71(3):362-70.
24. Kim K, Go S, Son HE, Ryu JY, Lee H, Heo NJ, et al. Association between serum uric acid level and ESRD or death in a Korean population. *J Korean Med Sci.* 2020 Jul;35(28):e254.
25. Mok Y, Lee SJ, Kim MS, Cui W, Moon YM, Jee SH. Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 May;27(5):1831-5.
26. Sonoda H, Takase H, Dohi Y, Kimura G. Uric acid levels predict future development of chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2011;33(4):352-7.
27. Iseki K. Significance of hyperuricemia among community-based screening participants. *Contrib Nephrol.* 2018;192:41-7.
28. Obermayr RP, Temml C, Knechtelsdorfer M, Gutjahr G, Kletzmayer J, Heiss S, et al. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-european population. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Apr;23(4):1265-73.
29. 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 Dec;19(12):2407-13.
30. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res.* 2001 Nov;24(6):691-7.
31. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007 Aug;50(2):239-47.
32. Oh TR, Choi HS, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Sung SA, et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease: propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study. *Sci Rep.* 2019 Apr;9(1):6681.
33. 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 May;53(5):796-803.
34. Kanda E, Muneyuki T, Kanno Y, Suwa K, Nakajima K. Uric acid level has a U-shaped association with loss of kidney function in healthy people: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2015 Feb;10(2):e0118031.
35. Mori K, Furuhashi M, Tanaka M, Numata K, Hisasue T, Hanawa N, et al. U-shaped relationship between serum uric acid level and decline in renal function during a 10-year period in female subjects: BOREAS-CKD2. *Hypertens Res.* 2020 Aug;44(1):107-16.
36. Testa A, Mallamaci F, Spoto B, Pisano A, Sanguedolce MC, Tripepi G, et al. Association of a polymorphism in a gene encoding a urate transporter with CKD progression. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jun;9(6):1059-65.
37. Voruganti VS, Franceschini N, Haack K, Laston S, MacCluer JW, Umans JG, et al. Replication of the effect of SLC2A9 genetic variation on serum uric acid levels in American Indians. *Eur J Hum Genet.* 2014 Jul;22(7):938-43.
38. Rincon-Choles H, Jolly SE, Arrigain S, Konig V, Schold JD, Nakhoul G, et al. Impact of uric acid levels on kidney disease progression. *Am J Nephrol.* 2017;46(4):315-22.
39. Klauser AS, Halpern EJ, Strobl S, Gruber J, Feuchtnner G, Bellmann-Weiler R, et al. Dual-energy computed tomography detection of cardiovascular monosodium urate deposits in patients with gout. *JAMA Cardiol.* 2019 Oct;4(10):1019-28.
40. Khanna P, Johnson RJ, Marder B, LaMoreaux B, Kumar A. Systemic urate deposition: an unrecognized complication of gout?. *J Clin Med.* 2020 Oct;9(10):3204.
41. Stack AG, Johnson ME, Blak B, Klein A, Carpenter L, Morlock R, et al. Gout and the risk of advanced chronic kidney disease in the UK health system: a national cohort study. *BMJ Open.* 2019;9(8):e031550.
42. Badve SV, Brown F, Hawley CM, Johnson DW, Kanellis J, Rangan GK, et al. Challenges of conducting a trial of uric-acid-lowering therapy in CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2011 May;7(5):295-300.
43. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Dec;13(12):2888-97.
44. 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. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Dec;16(12):3553-62.
45. Gondouin B, Jourde-Chiche N, Sallee M, Dou L, Cerini C, Loundou A, et al. Plasma xanthine oxidase activity is predictive of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease, independently of uric acid levels. *Nephron.* 2015;131(3):167-74.
46. Kim YJ, Oh SH, Ahn JS, Yook JM, Kim CD, Park SH, et al. The crucial role of xanthine oxidase in CKD progression associated with hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct;21(20):7444.
47. DeBosch BJ, Kluth O, Fujiwara H, Schurmann A, Moley K. Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9. *Nat Commun.* 2014 Aug;5:4642.
48. Piani F, Johnson RJ. Does gouty nephropathy exist, and is it more common than we think? *Kidney Int.* 2021 Jan;99(1):31-33. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.015. PMID: 33390238.
49. Bardin T, Nguyen QD, Tran KM, Le NH, Do MD, Richette P, et al. A cross sectional study of 502 patients found a diffuse hyperechoic kidney medulla pattern in patients with severe gout. *Kidney Int.* 2021 Jan;99(1):218-26.
50. Sánchez-Lozada LG. The pathophysiology of uric acid on renal diseases. *Contrib Nephrol.* 2018;192:17-24.
51. Sanchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, Avila-Casado C, Sautin YY, Nakagawa T, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008 Oct;295(4):F1134-41.
52. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001 Nov;38(5):1101-6.
53. Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, Jang YH, Choi HS, Jo I, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013 Mar;304(5):F471-80.
54. Verzola D, Ratto E, Villaggio B, Parodi EL, Pontremoli R, Garibotto G, et al. Uric acid promotes apoptosis in human proximal tubule cells by oxidative stress and the activation of NADPH oxidase NOX 4. *PLoS One.* 2014 Dec;9(12):e115210.
55. Zhou Y, Fang L, Jiang L, Wen P, Cao H, He W, et al. Uric acid induces renal inflammation via activating tubular NF-kappaB signaling pathway. *PLoS One.* 2012;7(6):e39738.
56. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria 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 Jan;67(1):237-47.

57. Stavric B, Nera EA, Johnson WJ, Salem FA. Uric acid kidney stones induced in rats by oxonic acid, a uricase inhibitor. *Invest Urol.* 1973 Jul;11(1):3-8.
58. Sato Y, Feig DI, Stack AG, Kang DH, Lanasa MA, Ejaz AA, et al. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Dec;15(12):767-75.
59. Doria A, Galecki AT, Spino C, Pop-Busui R, Cherney DZ, Lingvay I, et al. Serum urate lowering with allopurinol and kidney function in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Jun;382(26):2493-503.
60. Badve SV, Pascoe EM, Tiku A, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020 Jun;382(26):2504-13.
61. Jung JW, Song WJ, Kim YS, Joo KW, Lee KW, Kim SH, et al. HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Nov;26(11):3567-72.
62. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med.* 2018 Mar;378(13):1200-10.
63. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020 Nov;396(10264):1745-57.
64. Johnson TA, Kamatani N, Kuwabara M. Xanthine oxidase inhibitor withdrawal syndrome? comment on the article by Choi et al. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Nov;71(11):1966-7.
65. Talaat KM, El-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2007;27(5):435-40.
66. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA.* 2008 Aug;300(8):924-32.
67. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jan;47(1):51-9.
68. Goicoechea M, 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 Aug;5(8):1388-93.
69. Hosoya T, Ohno I, Nomura S, Hisatome I, Uchida S, Fujimori S, et al. Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol.* 2014 Dec;18(6):876-84.
70. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S, et al. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2015 Dec;66(6):945-50.
71. Liu X, Zhai T, Ma R, Luo C, Wang H, Liu L. Effects of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2018 Nov;40(1):289-97.
72. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 ckd and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2018 Dec;72(6):798-810.
73. Lee JW, Lee KH. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2019 Mar;51(3):467-73.
74. Hsu YO, Wu IW, Chang SH, Lee CC, Tsai CY, Lin CY, et al. Comparative Renoprotective Effect of Febuxostat and Allopurinol in Predialysis Stage 5 Chronic Kidney Disease Patients: A Nationwide Database Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(5):1159-69.
75. Sezai A, Unosawa S, Taoka M, Osaka S, Sekino H, Tanaka M. Changeover Trial of Febuxostat and Topiroxostat for Hyperuricemia with Cardiovascular Disease: Sub-Analysis for Chronic Kidney Disease (TROFEO CKD Trial). *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;26(4):202-8.
76. Hsu YO, Wu IW, Chang SH, Lee CC, Tsai CY, Lin CY, et al. Comparative renoprotective effect of febuxostat and allopurinol in predialysis stage 5 chronic kidney disease patients: a nationwide database analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 May;107(5):1159-69.
77. Sezai A, Unosawa S, Taoka M, Osaka S, Sekino H, Tanaka M. Changeover trial of febuxostat and topiroxostat for hyperuricemia with cardiovascular disease: sub-analysis for chronic kidney disease (TROFEO CKD Trial). *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Aug;26(4):202-8.