

종 설

요산 신장결석 발생기전의 최신 지견

연세대학교 의과대학 내과학교실, 전북대학교 의과대학 내과학교실²

강은석·강경표²·강성귀²

서 론

미국인은 모든 신장결석의 5~9.7%가 요산결석이며, 독일은 25%, 이스라엘은 39.5%^{1, 2)}를 우리나라에서는 14.3%³⁾ 정도로 증가 추세이다. 이렇게 요산 신장결석 발생의 빈도에 지역적 또는 민족적인 뚜렷한 차이가 있는 것은 환경적 요인 및 유전적 영향을 들 수 있을 것이다. 근래에 우리나라 사람들의 식생활이 서구화 되면서, 당뇨와 요산 신장결석환자가 증가하고 있다³⁾.

요산 신장결석 발생 기전에 가장 중요한 것으로는 낮

은 pH의 소변과 고농도 요산이 알려져 있으며, 그 외에도 요산 신장결석 발생에 여러 가지 위험인자가 제시되고 있으나 근본적인 발생기전은 완전히 이해되지 못하고 있는 실정이다. 이에 저자들은 요산 신장결석 발생기전에 대해 새로이 제시된 것을 소개하고, 요산염의 신장세뇨관에서의 조절에 관여하는 요산 운반체와 통로를 간단히 소개하고자 한다.

요산 신장결석형성의 원인은 다양하고 복잡적이다. 표 1에서와 같이 선천적으로 발생하는 것은 요산대사 또는 신세뇨관에 요산염 수송(운반)에 영향을 미쳐서 온다. 후천적으로 발생하는 원인은 소변 배설량, 소변의 pH 그리고 소변의 요산농도에 영향을 주는 원인이 많다⁴⁻⁶⁾

또한 체중 감량으로 흔히 사용되는 Atkin's 식단은 저탄수화물, 고단백식이므로 신장에 산이 과량으로 부하된 결과, 소변 pH가 낮아지기 때문에 요산 결석형성이 증가되고 있는 것이다²⁾.

낮은 pH의 소변

요산 신장결석 진행의 원인으로는 낮은 pH의 소변, 적은 요량과 소변 내 요산과다라는 세 가지 중요 소변의

Table 1. Conditions associated with uric acid nephrolithiasis

Congenital conditions

- Disorders causing uric acid overproduction
 - Hypoxanthine guanine phosphoribosyl-transferase deficiency
 - Phosphoribosyl pyrophosphate synthetase over-activity
 - Glucose-6-phosphatase deficiency
- Urate transporter defects
 - Congenital hypouricemia with hyperuricosuria

Acquired conditions

- Volume depletion (Excessive dehydration, Chronic diarrhea)
- Increased purine states
 - Myelo/lymphoproliferative disorders
 - Other malignancy with or without chemotherapy
 - Hemolytic disorders
 - High animal protein intake
- Uricosuric drugs (Probenecid, High-dose salicylates, Radiocontrast agents)

Idiopathic

- Gouty diathesis
- Primary gout

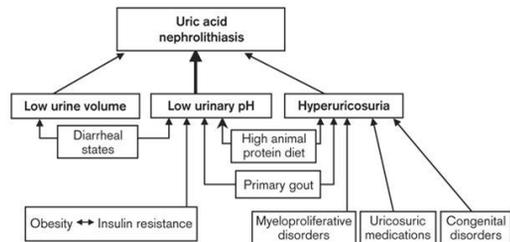


Figure 1. The three major pathophysiological mechanism that contribute to uric acid nephrolithiasis are: low urine volume; low urinary pH; and hyperuricosuria. Each of these mechanism can result from diverse etiologies. The most important pathogenetic factor is low urinary pH.

이상을 지적하고 있다(그림 1).

이 세 가지 중 낮은 pH의 소변은 오랫동안 요산 신장결석의 발생에 가장 중요한 영향을 주는 요소로 알려져 왔다⁷⁾. 그 근거로는 소변내 요산과다라는 위험인자를 가진 요산 신장결석 환자들의 대부분이 낮은 pH의 소변을 보여주고 있으며, 소변내 요산배설이 정상인 원인불명 요산 신장결석 대부분 환자도 요산의 침착을 촉진시키는 것은 거의 대부분이 낮은 pH의 소변이라는 점을 들 수 있다^{8, 9)}. 요산은 37°C에서 소변내 해리상수(pKa)는 5.35이고, 5.35pH에서 소변내 요산이 가장 잘 녹는다. 만일 소변의 pH가 5.0이거나 그 이하 일 때는 요산의 90%가 해리 되지 않으며, 소변의 pH 6.5 또는 그 이상에서는 90% 이상이 요산염 형태로 존재한다¹⁰⁾.

소변 pH의 24시간 주기 변화

요산 신장결석 환자에서 과도한 산성뇨가 만들어 지는 기전은 정상인에서 보는 소변 pH의 낮 동안 편차(일중변동)가 없어진 탓이다. 1845년 Bence Jones는 식사 후 알칼리 소변이 발생한다는 사실을 알고, 소변 pH가 낮 동안 변동이 있음을 증명하였다¹¹⁾. 그로부터 70년 후 Leathes¹²⁾는 아침 소변은 야간에 만들어지는 것보다 더 알칼리 소변이어서, 이 현상을 아침 알칼리 조수(morning alkaline tide)라고 명명 했다. 혈장과 소변에 pH의 일중 변동, 특히 소변 pH의 증가 또는 하강은 위산 분비 현상과 관계가 있다. 아침 알칼리 조수 현상은 위벽에서 산(H⁺)이 분비 될 때 위벽세포에서 HCO₃⁻가 생성되는 결과이며, 이는 일시적으로 혈액에 HCO₃⁻가 증가 되어 알칼리화 되기 때문인데 그림 2에서 보는 바와 같이 이때 소변은 알칼리화가 된다¹³⁾.

만일 미주신경 절단술을 하면 소변내 식후 알칼리화 현상이 예방된다^{14, 15)}. Bilobrov 등¹⁶⁾은 정상인과 요산 신장결석 환자의 소변 pH의 일중 변동을 보기 위해서 매 3시간 마다 소변 pH를 측정한 결과 정상인에서는 폭넓은 변화가 종일 내내 있었으나 요산 신장결석 환자의 소변 pH는 지속적으로 낮아 있었다. Murayma 등^{17, 18)}은 이와 비슷한 실험으로 그림 3에서와 같이 일정한 식단을 먹는 입원 환자와 자유 식이를 한 외래 환자연구에서 요산 결석 환자의 82%가 식후 및 아침 알칼리 조수 현상이 없이 소변 pH가 6이하로 지속되었으나, 대조군으로 수산칼슘 신장결석 환자의 소변 pH는 정상인 대조군에서 보이는 양상을 확인하였다.

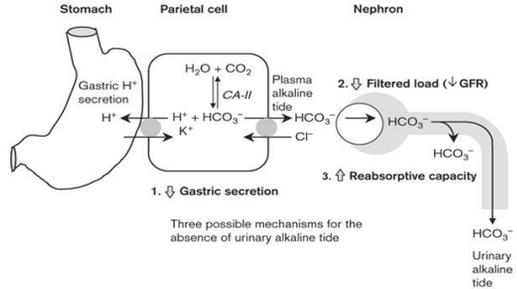


Figure 2 Gastric hydrogen ion (H⁺) secretion is accompanied by base (primarily HCO₃⁻) exit into the systemic circulation. Once the filtered HCO₃⁻ reabsorptive threshold, bicarbonaturia ensues. Uric acid stone-formers can theoretically lose the urinary alkaline tide by three possible mechanism : (1) a reduction in gastric acid secretion could alter alkalization of the blood and urine : (2) a transient reduction in the glomerular filtration rate (GFR) may negate the increased plasma HCO₃⁻ and decreased the amount of bicarbonate filtered to within the reabsorptive threshold : (3) an increase in tubular HCO₃⁻ reabsorptive (hydrogen ion secretory) capacity. CA-II, Carbonic anhydrase II.

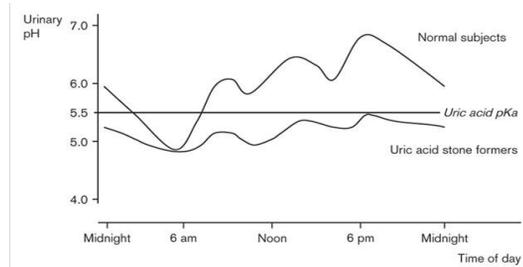


Figure 3. Normal individuals have a broad range of values, with fluctuations between alkaline and acid pH throughout the day. In contrast, this diurnal variation is blunted in uric acid stone-formers who persistently maintain a low urinary pH without the typical postprandial and morning alkaline tides.

비정상적인 산성뇨의 발생에 글루타민 대사 장애

요산 결석형성의 과정에 비정상적인 소변 산성화의 병인론적 기전은 이질적(heterogeneous)이나, 잘 알려진 것으로는 소변 내 암모니움 배설 감소이다. 즉 세뇨관에서 소변 산성화의 완충물질인 암모니아의 생성감소로 소변 내 H⁺ 농도가 증가 한다¹⁹⁾. 암모니움 생성감소의 기전으로는 글루타민대사 기능장애 가설로써 glutaminase 또는 glutamate dehydrogenase에 결함이 있다는 것이다^{20, 21)}.

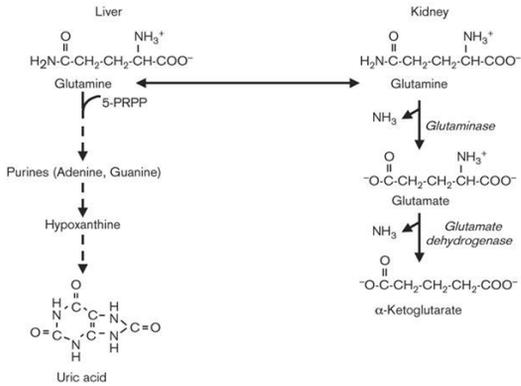


Figure 4. The metabolism of glutamine by the liver allows for uric acid production, with the subsequent production of uric acid. The dotted lines depict multiple enzymatic steps involved in this process. Alternatively, glutamine metabolism in the kidney is facilitated by two enzymes, glutaminase and glutamate dehydrogenase, whose actions allow for ammonia generation. 5-PRPP, 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphate.

이는 glutamine에서 α -ketoglutarate로 전환하는데 장애가 온 결과 암모니아 생성이 감소함으로써 purine 생합성과 분해가 증가하게 되어 고요산혈증(hyperuricemia)의 결과로 소변내 요산염 배설이 증가하여 요산신장결석을 초래한다(그림 4)는 것이다. 그러나 통풍환자의 glutaminase 활성 감소에 대해서는 논란이 많다.

요산 신장결석에서 인슐린 저항의 역할

표 2에서와 같이 통풍 체질 환자에서 인슐린 저항성과 낮은 소변 pH간에 상호연관성이 여러 연구에서 보고되고 있다. 통풍체질을 가진 환자는 고혈당 및 고인슐린혈증, 고혈압, 높은 체질량 지수, 고중성지방혈증 등 여러 가지 대사 증후군을 공유하고 있다^{5, 22)}. 최근 5,000명 신장결석 환자 분석에 의하면 소변 pH와 체중 사이에는 역함수 관계가 있음이 보고되었다²³⁾.

다른 신장결석 환자의 후향적 분석에 의하면, 제2형 당뇨병을 가진 신장결석 환자에서 요산 신장결석의 빈도가 비당뇨병 신장결석 환자와 비교시 34%와 6%로 당뇨병 환자에서 훨씬 많았다²⁴⁾. 이 결과는 통풍체질 및 제2형 당뇨병(인슐린저항 소견)에서 원인적인 상관관계의 결정은 안되었지만 양자가 낮은 소변 pH를 동반하고 있다는 점은 확실하다는 것을 시사한다. 즉 요산 신장결석 환자에서 인슐린 저항성과 소변 pH 사이에는 강력한 역

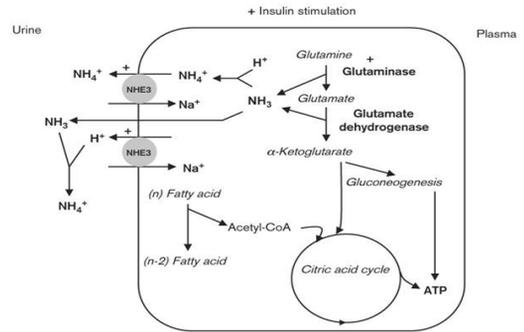


Figure 5. The deamination of glutamine and glutamate provides ammonia. Insulin stimulates glutamine metabolism as well as the sodium/ammonium exchanger NHE3. NHE3 mediates ammonium transport by either directly carrying the ammonium ion or providing the luminal hydrogen ion to trap ammonia. The end-product of glutamine metabolism is α -ketoglutarate, which can enter the Krebs cycle or gluconeogenesis to generate adenosine triphosphate (ATP). Alternatively, the metabolism of free fatty acids may generate acetyl-coenzyme A (CoA), which may compete with α -ketoglutarate to enter the Krebs cycle, thus providing energy to the cell but diminishing ammonia production. (n)-Fatty acid and (n-2)-fatty acid represent fatty acids made of a skeleton of n and n-2 carbon atoms, respectively.

함수관계가 있다는 소견은 지속적으로 더욱 구체화되고 있다²⁵⁾. 또한 신장에서 인슐린의 생리적 역할은 대부분 포도당대사와 관계 된다^{26, 27)}. 그림 5에서와 같이 인슐린은 글루타민을 기질로 하여 신세뇨관 세포에서 암모니움 생성을 자극한다²⁸⁾. 또한 인슐린은 신장의 근위 세뇨관에 Na^+/H^+ 교환체(NHE3)를 자극하여²⁹⁾, 근위 세뇨관강내로 암모니움을 직접 운반한다³⁰⁾.

이는 인간에서 급성으로 고인슐린혈증을 유발하면 소변내 암모니움(NH_4^+) 배설이 증가하는 현상이 나타난다²⁵⁾. 만일 신장에서 인슐린작용이 감소(또는 인슐린저항)한다면 암모니아 생성 또는 배설에 장애가 동반되리라는 것을 암시한다. 따라서 세뇨관강내에서 NH_3 와 완충이 안된 H^+ 이 많이 나오니 소변이 더욱 산성으로 된다는 것이다(그림 5).

인슐린저항과 암모니움 생성 장애 사이에 또 다른 가능성은 기질의 상경작용인데 신장은 정상 상태에서 에너지 원천으로 글루타민을 이용한다. 즉 근위세뇨관에서 글루타민은 α -ketoglutarate로 대사된다. 이 과정에서 글루타민의 각 분자 당 암모니아 2분자가 만들어진다. 그림 5에서와 같이 α -ketoglutarate는 Krebs cycle로 들어

Table 2. Evidence linking uric acid nephrolithiasis and insulin resistance

Epidemiological

Over 50% of uric acid stone-formers have glucose intolerance or diabetes

Over 33% of diabetic stone-formers form uric acid stones

Metabolic

Urine pH is inversely correlated with body mass

Urine pH is positively correlated with peripheral insulin sensitivity

Acute hyperinsulinemia increases urinary pH

Laboratory

Insulin stimulates proximal tubule ammonium excretion

Insulin stimulates proximal tubule sodium/hydrogen ion exchange

가 대사되어 에너지원으로 ATP를 만드는 것이다. 그러나 인슐린저항성 당뇨병에서는 혈중 유리지방산 농도가 상승하고^{31, 32)}. 근위세뇨관에서 유리 지방산 이용은 acetyl-CoA 경로를 통해 에너지원으로 이용됨으로써 탈아미노산(deamination)과 암모니아 생성 없이도 ATP를 만든다^{33, 34)}. 따라서 NH₃을 생성하지 못해 소변은 더욱 산성화 된다.

신세뇨관의 요산염 수송 기전

요산결석은 소변의 요산과다(hyperuricosuria) 상태에서 잘 형성되며, 요산조절은 신장에서 복잡한 과정으로 이루어지는데, 최근 요산조절에 특수한 통로/운반체가 관여함이 알려졌고, 이를 구성하고 있는 단백질의 이상이 요산 신장결석 발생에 병인론적 역할을 한다고 보고 되었다^{35, 36)}.

요산은 정상 상태에서는 순환하고 있는 요산염의 5% 이하에서 혈장 단백질과 결합하며, 사구체에서 자유로이 여과된 요산염은 부하량의 5~10%가 요산염으로 배설되는데, 여과된 요산염은 거의 근위세뇨관에서 재흡수된다³⁷⁾. 근위만곡세뇨관의 상피 세포에서 요산염이온(음이온)은 양쪽 방향으로 세뇨관에서 혈액으로 혈액에서 세뇨관으로 운반되는데, 순수한 재흡수는 근위세뇨관 S₁ 부위에서 일어나고 S₂ 부위에서는 순수한 분비가 일어나며, S₃ 부위에서 분비 후 재흡수가 일어난다³⁸⁾.

현재까지 요산염 운반의 2기전은 electroneutral urate/anion 교환체와 electrogenic urate uniporter가 있다^{39, 40)}. 최근에 분자 수준에서 요산염 수송체로 electrogenic urate uniporter인 urate transporter/channel (UAT)과 유기 음이온 운반체(organic anion transporter: OAT)인 OAT1, OAT3, OAT4 (URAT)가 알려졌는데, 이에 대

해 간단히 기술하겠다.

1. 요산염 운반체/통로

요산염 운반체/통로(urate transporter/channel: UAT)는 무기이온 K⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻, So₄⁻에 비해서 요산염에 높은 선택성을 가지고 있으며⁴¹⁾ xanthin과 adenosine은 이 통로의 활성화를 차단한다. 당뇨병에서 관찰되는 UAT와 포도당의 상호작용은 혈장 요산염의 농도의 변화에 따라 변화 한다⁴²⁾. 인간에서 UAT 유전자 지도는 염색체에 short arm에 있으며, 그림 6에서와 같이 근위세뇨관 첨단막(apical membrane)에 있다. UAT는 요산염 수송에 중대한 역할을 하며, 세뇨관강내로 요산염 분비를 도와주고 있다⁴³⁾.

2. 유기음이온 운반체 1

인간에 유기음이온 운반체 1 (organic anion transporter 1: OAT1)는 염색체 11q 13.1 지도에 있고, S₁과 S₃ 분절보다는 S₂부위 근위만곡세뇨관세포의 기저측막(basolateral membrane)에 위치하고 있으며 요산염을 분비하기 위해서는 그 첫 단계로 요산염을 세뇨관 주위에서 섭취하는 역할을 OAT1이 한다(그림 6). 인간에서는 이에 대한 보고는 없지만 이 운반체에 돌연변이가 있을 때는 familial juvenile gouty nephropathy의 원인이 될 것이 다.

3. 유기음이온 운반체 3

인간의 유기음이온 운반체 3 (organic anion transporter 3:OAT3)는 염색체 11q 11,7에 유전자 지도에 있고 OAT3 단백질은 근위만곡세뇨관세포의 모든 분절(S₁, S₂, S₃)에 기저측막에 위치하고 있다. 그러나 OAT1과는 다

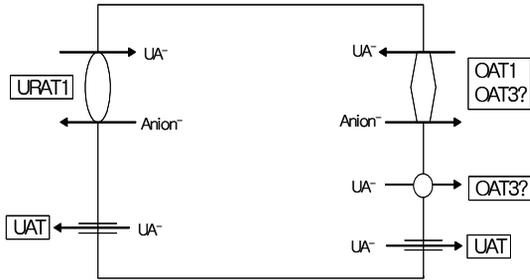


Figure 6. URAT1 represents an apical membrane electroneutral urate-anion exchange protein that is likely to be responsible for cellular urate uptake of filtered urate (reabsorption). UAT represents the urate transporter/channel that is poised to allow efflux of urate from the cells into the lumen (secretion). UAT may also reside in the basolateral membrane and participate in urate reabsorption. Organic anion transporters (OATs) 1 and 3 represent basolateral membrane urate transport proteins, OAT1 is known to be an electroneutral urate/organic anion exchanger while the mechanism of transport on OAT3 has not been defined. One or both of these basolateral proteins are likely to participate in transcellular urate flux, but it is unknown whether they function in a reabsorptive (cell to peritubular space) or secretory (peritubular space to cell) direction. UA represents urate.

르게 헨레투우프 두꺼운 상행각, 원위세뇨관, 연결세뇨관과 집합관에도 존재한다. 이것은 아직까지는 알려지지 않았지만 요산염 운반에 중요한 의미를 가지고 있다. 즉 OAT3는 요산염운반체로 증명은 되었지만 이 운반은 electroneutral anion 교환을 통해서 요산염운반이 일어나지 않는다는 것이다(그림 6). 요산염운반에 정확한 기전으로 OAT3는 근위세뇨관세포의 기저측막에 국한되어 있는지는 앞으로 연구해야 할 문제로 남아 있다.

4. 요산염-음이온 교환체

요산염과 음이온 교환체(urate-anion exchanger: URAT1)는 OAT와 관련된 운반체이고, 염색체 11q 13에 있으며 electroneutral 요산염-음이온 교환체이다. 그러나 OAT1는 OAT3와 같이 요산염에 선택적이지는 않고 여러 가지 유기 음이온 기질과 친화력을 나타낸다. 중요한 것은 OAT1과 OAT3가 기저측막에 국한되어 있는 것에 비해서 UAT1은 근위세뇨관 첨단막에 있다는 것이다. 따라서 세뇨관강내에서 세포내로 요산염 운반에 관여한다고 생각된다(그림 6).

URAT1의 돌연변이는 저요산혈증과 urate/anion 운반 감소로 요산염 배설이 증가할 것이다⁴¹⁾.

맺음말

최근 요산 신장결석의 발생기전에 관한 많은 연구가 이루어졌음에도 불구하고 아직도 명확한 결론이 내려지지 않고 있다. 그러나 큰 범주 내에서 요산신장결석 발생의 가장 중요한 특징은 과도한 산성뇨(aciduria)를 바탕으로 다양한 병태생리학적 과정을 밟는다는 것이다. 저자는 과도한 산성뇨가 발생하는 기전을 기술하였으며, 최근에 분자 수준에서의 밝혀진 신세뇨관에서 요산염의 조절에 관여하는 4개 요산 운반체/통로를 소개하였다. 그리고 비만 당뇨 환자에서 인슐린저항성과 산성뇨간에 상호 관련성이 단순히 동반된 현상인지, 아니면 그 원인이 될 수도 있는 것인지에 대해서는 더 많은 연구가 있어야 할 것이다.

Key Words : Uric acid renal stone, Low urine pH, Hyperuricosuria

색인 단어 : 요산결석, 낮은 소변 pH, 소변에 요산고농도

REFERENCES

- 1) Mandel NS, Mandel GS. *Urinary tract stone disease in the United States veteran population II. Geographical analysis of variations in composition.* *J Urol* 142:1516-1521, 1989
- 2) Reddy ST, Wang CY, Sakhaee K, Brinkley L, Pak CY. *Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism.* *Am J Kidney Dis* 40:265-274, 2002
- 3) Kim SC, Moon YT, Hong YP, Hwang TK, Choi SH, Kim KJm Sul CK, Park TC, Kim YG, Park KS. *Prevalence and Risk Factors of Stones in Korean.* *J Korean med sci* 13:138-146, 1998
- 4) Shekarriz B, Stoller ML. *Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies.* *J Urol* 168:1307-1314, 2002
- 5) Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, Coe FL. *Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease.* *Kidney Int* 63:255-265, 2003
- 6) Worcester EM. *Stones from bowel disease.* *Endocrinol Metab Clin North Am* 31:979-999, 2002
- 7) Henneman PH, Wallach S, Dempsey E. *The metabolic defect responsible for uric acid stone formation.* *J Clin Invest* 41:537-542, 1962

- 8) Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR, Frawley WH. *Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. Kidney Int 60:757-761, 2001*
- 9) Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. *Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. Am J Med 115:26-32, 2003*
- 10) Asplin JR. *Uric acid stones. Semin Nephrol 16:412-424, 1996*
- 11) Bence Jones H. *Contributions to the chemistry of urine. On the variation in the alkaline and earthy phosphates in the healthy state, and on the alkalescence of urine from fixed alkali. Philos Trans R Soc 135:335-349, 1845*
- 12) Leathes JB. *Renal efficiency tests in nephritis and the reaction of the urine. BMJ 2:165-167, 1919*
- 13) Niv Y, Fraser GM. *The alkaline tide phenomenon. J Clin Gastroenterol 35:5-8, 2002*
- 14) Gibaldi M, Grundhfer B, Levy G. *Effect of antacids on pH of urine. Clin Pharmacol Ther 16:520-525, 1974*
- 15) Ahmad, A. *Abolition of postprandial alkaline tide after vagotomy and its use as a screening test in the assessment of vagotomy. Br J Surg 73:917-919, 1986*
- 16) Bilobrov VM, Chugaj AV, Bessarabov VI. *Urine pH variation dynamics in healthy individuals and stone formers. J Urol 145:326-331, 1990*
- 17) Murayama T, Taguchi H. *The role of the diurnal variation of urinary pH in determining stone compositions. J Urol 150:1437-1439, 1993*
- 18) Murayama T, Sakai N, Yamada T, Takano T. *Role of the diurnal variation of urinary pH and urinary calcium in urolithiasis: a study in outpatients. Int J Urol 8:525-532, 2001*
- 19) Kamel KS, Cheema-Dhadli S, Halperin ML. *Studies on the pathophysiology of the low urine pH in patients with uric acid stones. Kidney Int 61:988-994, 2002*
- 20) Gutman A, Yu T. *An abnormality of glutamine metabolism in primary gout. Am J Med 35:820-831, 1963*
- 21) Pagliara A, Goodman D. *Elevation of plasma glutamate in gout. N Engl J Med 281:767-770, 1969*
- 22) Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. *Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. Kidney Int 62:971-979, 2002*
- 23) Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. *Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. Kidney Int 65:1422-1425, 2004*
- 24) Pak CY, Sakhaee K, Moe O, Preminger GM, Poindexter JR, Peterson RD, Pietrow P, Ekeruo W. *Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. Urology 61:523-527, 2003*
- 25) Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Moe OW, Sakhaee K. *The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. Kidney Int 65:386-392, 2004.*
- 26) Cersosimo E, Garlick P, Ferretti J. *Insulin regulation of renal glucose metabolism in humans. Am J Physiol 276: E78-E84, 1999*
- 27) Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. *Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. Diabetes Care 24:382-391, 2001*
- 28) Chobanian MC, Hammerman MR. *Insulin-stimulated ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments. Am J Physiol 253:F1171-F1177, 1987*
- 29) Klisic J, Hu MC, Nief V, Reyes L, Fuster D, Moe OW, Ambuhl PM. *Insulin activates the Na⁺/H⁺ exchanger 2(NHE₂): biphasic response and glucocorticoid dependence. Am J Physiol 283:F532- F539, 2002*
- 30) Nagami GT. *Luminal secretion of ammonia in the mouse proximal tubule perfused in vitro. J Clin Invest 81:159-164, 1988*
- 31) Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng C-Y, Wu MS, Chen YD. *Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate and insulin for 24 hours on patients with NIDDM. Diabetes 37:1020-1024, 1988*
- 32) Bergman RN, Ader M. *Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Trends Endocrinol Metab 11:351-356, 2000*
- 33) Vinay P, Lemieux G, Cartier P, Ahmed M. *Effect of fatty acids on renal ammoniogenesis in vivo and in vitro studies. Am J Physiol 231:880-887, 1976*
- 34) Lemieux G, Vinay P, Gougoux A, Baverel G, Cartier P. *Relationship between the renal metabolism of glutamine, fatty acids and ketone bodies. Curr Probl Clin Biochem 8:379-388, 1977*
- 35) Rafei MA, Lipkowitz MS, Leal-Pinto E, Abramson RG. *Uric acid transport. Curr Opin Nephrol Hypertens 12:511-516, 2003*
- 36) Sica DA, Schoolwerth AC. *Uric acid and losartan. Curr Opin Nephrol Hypertens 11:475-482, 2002*
- 37) Maeeka JK, Fiehbene S. *Regulation of renal urate excretion: a critical review. Am J Kidney Dis 32:917-933, 1998*
- 38) Abramson RG, Levitt MF. *Micropuncture study of uric acid transport in rat kidney. Am J Physiol 228:1587-1605, 1975*
- 39) Roch-Rame F, Werner D, Guisan B. *Urate transport in brush-border membrane of human kidney. Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol 288:F797-*

F805, 1994

- 40) Knon BA, Beck JC, Abramson RG. *Classical and channel-like urete transporters in rabbit renal brush border membranes. Kidney Int 46:727-736, 1994*
- 41) Enomoto A, Kilmurs H, Chalroungdus A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, Hosoyamada M, Takeda M, Sekine T, Igarashi T, Matsuo H, Kikuchi Y, Oda T, Ichida K, Hosoya T, Shimokata K, Niwa T, Kanai Y, Endou H. *Molecular indentification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels.*

Nature 417:447-452, 2002

- 42) Leal-Pinto E, Cohen BE, Lipkowitz MS, Abramson RG. *Functional analysis and molecular model of the human urate transporter/channel, hUAT. Am J Physiol Renal Physiol 283:F160-F163, 2002*
- 43) Hyink DP, Rappoport JZ, Wilson PD, Abramson RG. *Expression of the urate transporter/channel is developmentally regulated in human kidneys. Am J Physiol Renal Physiol 281:F875-F886, 2001*