대 한 류 마 티 스 학 회 지
Vol. 18, No. 1, March, 2011
DOI:10.4078/jrd.2011.18.1.26

□ 원 저 □

요산저하 치료가 통풍 환자의 신기능에 미치는 영향

조소영[1,2] · 박용범[3] · 이찬희[4]

연세대학교 대학원 의학과[1], 인제대학교 의과대학 서울백병원 내과학교실[2],
연세대학교 의과대학 내과학교실[3], 국민건강보험공단 일산병원 류마티스내과[4]

The Effect of Hypouricemic Treatment on the Renal Function in Patients with Gout

So Young Jo[1,2], Yong-Beom Park[3], Chan Hee Lee[4]

Department of Medicine, The Graduate School, Yonsei University[1], Department of Internal Medicine, Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine[2], Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine[3], Seoul, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, NHIC Ilsan Hospital[4], Goyang, Korea

Objective. **Hyperuricemia is known as a risk factor that causes and worsens kidney diseases through a variety of mechanisms. Recent animal studies reported that the correction of hyperuricemia improved the renal function, but there have been few human studies. This study examined whether a hypouricemic treatment affects the renal function in Korean patients with gout.**

Methods. **Two hundred sixty-seven gout patients who were prescribed uric acid lowering agents for more than 1 year were enrolled at the Division of Rheumatology in the National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital and Yonsei University Severance Hospital from January 2005 to January 2010. The following were examined: the levels of serum uric acid and serum creatinine, the amount of 24-hour urine uric acid, glomerular filtration rate (GFR), and abdominal ultrasound findings at baseline and follow-up.**

Results. **Mean age of the study subjects was 54.4±13.9 years. Two hundred forty-seven patients were male and 20 patients were female. The mean treatment duration was 35.0±19.5 months. Among the 267 patients, 219 and 19 patients received monotherapy with allopurinol and benzbromarone respectively, and 29 patients received combination therapy with allopurinol and benzbromarone. After the treatment with uric acid lowering agents, the serum uric acid and creatinine levels decreased significantly (8.05±1.96 mg/dL vs 6.16±1.46 mg/dL, $p<0.001$, 1.25±0.46 mg/dL vs 1.18±0.42 mg/dL, $p=0.001$, respectively) and the GFR increased significantly (74.4±27.0 mL/min/1.73 m^3 vs 80.2±31.6 mL/min/1.73 m^3, $p<0.001$).**

Conclusion. **Treatment with hypouricemic agents reduced the levels of serum uric acid and improved the renal function. These results suggest that a hypouricemic treatment might improve the kidney function in gout patients.**

Key Words. **Gout, Renal function, Hypouricemic treatment**

서 론

통풍은 요산의 체내 과잉 합성이나 배설 장애로 인하여 고요산혈증이 발생되고 요산 일 나트륨 결정(monosodium urate crystal)이 조직에 침착 되어 염증과 통증을 일으키는 질환으로 급성 통풍성 관절염, 만성 통풍 결절성 관절염, 요로계의 요석, 통풍성 신병증 등의 다양한 임상 양상을 보인다 (1).

영국의 연구 자료에 따르면 1970년도 초기부터 1990년까

<접수일 : 2010년 10월 19일, 수정일 : 2010년 10월 30일, 심사통과일 : 2010년 10월 30일>

통신저자 : 이 찬 희
경기도 고양시 일산구 백석동 1232번지
국민건강보험공단 일산병원 류마티스내과
E-mail : chanheell@paran.com

지 20년 동안 통풍의 유병율은 3배 증가하였다고 하고 (2) 최근 실시한 미국의 인구 조사에서는 (3) 통풍성 관절염이 류마티스관절염을 제치고 40세 이상 남성에서 가장 흔한 염증성 관절염으로 보고되었다. 통풍의 발생이 증가하는 요인에는 여러 가지가 있지만, 그 중 대사증후군이 증가하는 것이 중요하다. 대사증후군은 복부비만, 이상지질혈증, 고혈압 그리고 당불내인성 또는 당뇨병으로 특징지어지는 대사 이상을 말하며 (4), 최근 통풍 환자에서 대사증후군이 동반된 환자의 비율이 점차 증가하고 있다 (5).

한편 신장 질환이 있는 환자에서 고요산혈증이 발생하기도 하고 고요산혈증으로 인해 신기능이 저하되기도 한다 (6). 최근에는 고요산혈증이 단순히 소변으로의 요산 배설의 감소만을 반영하는 것이 아니라 다양한 기전에 의해 신장 질환의 발생 및 악화를 일으킬 수 있는 위험인자라는 연구들이 보고되고 있다 (7-10). 또한 동물실험에서는 요산저하제를 투여하여 고요산혈증을 조절 하였을 경우 신장 질환의 진행이 억제된다고 하였다 (11-14). 따라서 본 연구에서는 통풍환자에서 요산저하제를 투여하여 혈중 요산수치를 조절하였을 때 신기능에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상

2005년 1월부터 2010년 1월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원과 국민건강보험공단 일산병원 류마티스내과에서 통풍으로 진단받고 요산저하제를 1년 이상 투여 받은 환자를 대상으로 하였다. 통풍의 진단은 활액 천자 후 또는 편광현미경검사로 음성 복굴절을 가지는 바늘 모양의 결정체를 탐식하고 있는 백혈구를 찾은 경우 또는 미국 류마티스학회의 진단 기준에 따라 정의하였다 (15). 사구체여과율이 20 mL/min/1.73 m^3 미만의 말기신부전 환자, 연구시작시점에서 이미 요산저하제를 투여 받고 있던 환자는 제외시켰다.

방법

통풍으로 진단을 받은 환자는 요산저하제를 사용하기 전에 혈청 요산, 혈청 크레아티닌, 사구체여과율을 측정하였다. 사구체여과율은 24시간 소변 크레아티닌 배설률 또는 MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)공식에 따른 혈청 크레아티닌으로부터 eGFR (estimation of GFR)을 측정하였다 (16). 그 외 요산저하제 선택에 영향을 미칠 수 있는 24시간 소변의 요산 배출을 측정하였고 신장 기능 악화에 영향을 미칠 수 있는 구조적 문제 즉 신장의 결석 여부 등을 배제하기 위해 복부 초음파를 시행 하였다. 기본적인 검사 후 위 환자들을 대상으로 allopurinol이나 benzbromarone을 단독 혹은 병용 투여하였으며, 약제는 사구체여과율이 최대 140 mL/min/1.73 m^3일 경우 allopurinol의 용량을 최대 400 mg/day에서 시작하여 사구체여과율이 20 mL/min/1.73 m^3씩 감소할 때마다 50 mg/day씩 용량을 감소하였다 (17). 각 환자들은 주기적(1～6개월 간격)으로 요산농도를 측정하면서 추적관찰 하였으며, 요산저하제를 1년 이상 투여 받은 후에 혈청 요산, 혈청 크레아티닌, 24시간 소변의 요산, 사구체여과율을 측정하여 요산저하제를 투여하기 전과 비교하였다.

통계 분석

통계학적 분석은 SAS (version 9.1.3, SAS Institute Inc감소하였다 Cary, NC, USA)를 이용하였고 모든 수치는 평균± 표준편차로 표시하였다. 반복측정자료를 분석하고 혈청 요산수치가 신기능에 미치는 효과의 유의성을 평가하기 위해 혼합모형(mixed model)을 이용하였다. 또한 혈청 요산수치와 신기능과의 상관관계는 피어슨상관계수(Pearson correlation coefficient)를 이용하여 분석하였다. p값이 0.05 보다 작을 때 통계학적으로 의미 있는 것으로 해석하였다.

결 과

통풍으로 진단받고 요산저하제를 1년 이상 투여 받은 환자는 267명이였으며, 이들의 평균 연령은 54.4 ± 13.9세, 남자는 247명, 여자는 20명(남녀비: 12 : 1)이었고 평균 체질량지수는 24.8±3.5 kg/m^2였다. 267명의 환자 중 고혈압은 115명, 당뇨는 13명, 고지혈증은 77명에서 각각 동반하였다. 평균 치료 기간은 35.0±19.5개월이었고 267명의 환자 중 allopurinol이나 benzbromarone을 단독 투여 받은 환자는 각각 219명과 19명이었으며, 평균 용량은 각각 162.2±83.4 mg/day, 54.4.±22.8 mg/day이었고 29명은 allopurinol과 benzbromarone을 병용 투여 받았으며 평균 용량은 각각 127.6±65.1 mg/day, 54.3±26.3 mg/day였다. 또한 치료 또는 예방 목적으로 소염진통제를 사용한 환자는 104명이었다 (표 1).

혈청 요산

요산저하제 투여 후 평균 35.0±19.5개월 뒤 혈청 요산 수치는 267명중 223명에서 감소하였고, 2명은 큰 변화가 없었으며, 42명에서는 오히려 증가하였다(표 2). 치료 시작 전 측정한 혈청 요산 수치는 8.05±1.96 mg/dL였으나, 치료 후 혈청 요산 수치는 6.16±1.46 mg/dL ($p < 0.001$)로 유의하게 감소하였다(표 3).

Table 1. Characteristics of the gout patients

	N=267
Age at initiation of treatment (yrs)	54.4±13.9
Sex (M, %)	247 (92.5)
BMI (kg/m^2)	24.8±3.5
Hypertension (%)	115 (43.2)
Diabetes mellitus (%)	13 (4.9)
Hyperlipidemia (%)	77 (28.8)
Duration of treatment (months)	35.0±19.5
Medication (%)	
Allopurinol	219 (82)
Benzbromarone	19 (7.1)
Allopurinol plus benzbromarone	29 (10.9)
NSAIDs	104 (38.9)

M: male, BMI: body mass index, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs.
Data is reported as the mean±SD unless specified otherwise.

Table 2. Changes in the serum uric acid, serum creatinine and creatinine clearance in 267 gout patients after treatment with the hypouricemic agents (N, (%))

	Serum UA	Serum Cr	CCr
Improved	223 (83.5)	174 (65.2)	164 (61.4)
Deteriorated	42 (15.7)	62 (23.2)	88 (33)
Not changed	2 (0.7)	31 (11.6)	15 (5.6)

UA: uric acid, Cr: creatinine, CCr: creatinine clearance

Table 3. Creatinine clearance, serum uric acid, and serum creatinine in 267 gout patients before and after treatment with the hypouricemic agents

	Before treatment	After treatment	p-value
CCr (mL/min/1.73 m^3)	74.41±27.02	80.18±31.55	<0.001
Serum UA (mg/dL)	8.05±1.96	6.16±1.46	<0.001
Serum Cr (mg/dL)	1.25±0.46	1.18±0.42	0.001

CCr: creatinine clearance, UA: uric acid, Cr: creatinine

신기능

평균 35.0±19.5개월의 요산저하 치료 후 혈청 크레아티닌 수치는 174명에서 감소하였고, 31명은 큰 변화가 없었으며, 62명에서는 증가하였으며(표 2) 치료 시작 전 혈청 크레아티닌 수치는 1.25±0.46 mg/dL였고, 치료 후에는 1.18±0.42 mg/dL (p=0.001)로 유의한 감소를 보였다(표 3). 사구체여과율은 19.8%에서 24시간 소변크레아티닌 배설률로 측정되었으며 사구체여과율의 향상은 267명중 164명에서 관찰되었고, 88명에서 감소하였으며 15명에서는 변화가 없었다(표 2). 사구체여과율 역시 치료 시작 전에는 74.41±27.02 mL/min/1.73 m^{3}이었으나, 치료 후에는 80.18± 31.55 mL/min/1.73 m^2 (p<0.001)로 의미 있게 호전되었다(표 3).

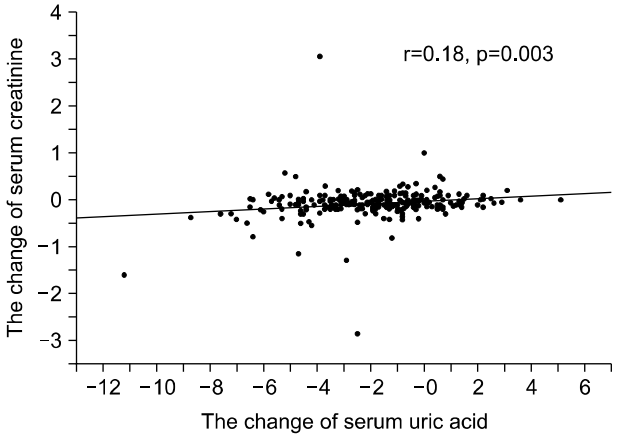

Figure 1. The changes in the serum uric acid levels were correlated with the changes in the serum creatinine levels after the treatment with hypouricemic agents (r=0.18, p=0.003).

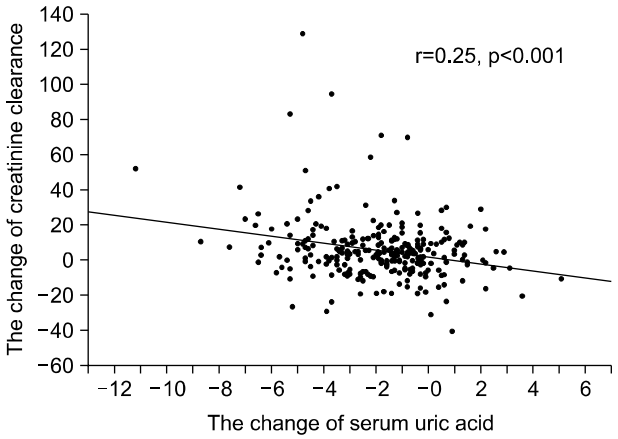

Figure 2. The changes of serum uric acid levels were correlated with the changes in the creatinine clearance levels after the treatment with hypouricemic agents (r=−0.25, p<0.001).

혈청 요산과 신기능과의 관계

혈청 요산 수치 변화량에 따른 혈청 크레아티닌과 사구체여과율의 변화량을 살펴보면, 혈청 요산 수치와 혈청 크레아티닌은 유의한 양의 상관관계(r=0.18, p=0.003)를(그림 1), 사구체여과율과는 유의한 음의 상관관계(r=−0.25, p<0.001)를 보였다(그림 2). 또한 혈압, 당뇨, 고지혈증, 진통제 사용 여부의 요인들을 보정하기 위해 혼합모형을 이용하여 모형에 포함시켜 혈청 요산수치가 크레아티닌 및 사구체여과율에 미치는 유의성을 평가하였으며, 교호작용에 대한 효과(covariance estimate)는 각각 0.04 (p<0.001)와 −3.1 (p<0.001)로 유의하게 나타났으며 혈청 요산수치가 1 mg/dL 증가 시 혈청 크레아티닌은 0.04±0.01 mg/dL 증가하였으며 사구체여과율은 3.1±0.68 mL/ min/1.73 m^3 감소하였다(표 4).

Table 4. Significance of the random effects in mixed model analysis*

	Variance-covariance estimates (SE) of random effects			
	Serum Cr	p	CCr	p
Serum UA	0.04 (0.01)	<0.001	−3.1 (0.68)	<0.001

*The analysis was performed adjusting for confounding variables (hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, treatment with NSAIDs), SE: standard error, UA: uric acid, Cr: creatinine, CCr: creatinine clearance

고 찰

통풍은 고요산혈증에 의해 2차적으로 발생하는 요산결정체가 조직에 침착되어 발생하는 질환으로, 침범된 조직에 따라 다양한 임상상을 나타낸다. 최근 통풍의 증가 요인으로 대사증후군이 대두되고 있으며 통풍과 대사증후군의 상호 연관성에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 미국 성인 통풍 환자에서 대사증후군의 유병률은 63%이며 (18) 국내에서 조사된 한국인 통풍 환자에서 대사증후군의 유병률은 44%로 보고되고 있다 (5). 이러한 대사증후군은 심혈관 질환과 제 2형 당뇨병의 위험률을 증가시키며, 더 나아가 신기능 저하에도 영향을 미친다 (19). 신기능 저하는 통풍의 가장 빈번한 합병증으로 통풍 환자의 20～60%에서 경도에서 중등도의 신기능 저하가 보고된다 (20). 또한 요산저하제가 임상에 적용되기 이전, 통풍 환자의 10～25%에서 말기 신부전으로의 진행이 보고되었다 (21). 최근 미국에서 13,338명의 일반 인구를 대상으로 시행한 광범위한 임상 역학 연구는 증가된 혈청 요산 수치가 신질환 발생의 독립적인 위험 요소임을 보여주고 있다 (22).

통풍과 관련되어 나타나는 신장 질환은 크게 요산 배설량 증가에 의한 요로결석, 갑자기 많은 요산이 생성되어 다량의 요산이 세뇨관, 집합관, 요관 등에 침착되면서 요로를 막아 발생하는 급성 신부전, 요산결정체가 신간질에 침착되어 만성 염증 반응을 유발하여 발생하는 요산염 신장병으로 결국 만성 신부전으로 진행 할 수 있다.

지금까지 보고된 요산이 신기능에 미치는 다양한 작용과 기전에 대해서 알아보면, 요산은 혈관 평활근 세포의 염증 반응을 유도하여 p38 미토겐활성화단백질키나아제(p38 mitogen-activated protein kinases), B 핵인자(nuclear factor-B), 활성단백질 1 (activator protein-1)을 활성화 시키고 사이클로옥게나지 2 (cyclooxygenase-2), 단핵구화학유인물질 단백질 1 (monocyte chemoattractant protein-1), 인터루킨 1 (interleukin 1), 인터루킨 6 (interleukin 6), 종양괴사인자(tumor necrosis factor)의 발현을 증가시켜 혈관 병변과 죽상경화증의 발생에 영향을 미친다(11,23-25). 또한 산틴산화효소(xanthine oxidase)는 자유라디칼(free radical)을 생성하여 죽상경화증을 일으키고 이는 산틴산화효소억제제(xanthine oxidase inhibitor)인 allopurinol에 의해 억제된다 (26). 레닌-안지오텐신계의 활성화와 산화질소합성효소 1 (nitric oxide synthase-1) 발현의 억제는 혈압과 사구체압을 증가시키는 혈역학적 효과와 (27,28) 직접적으로 혈관 평활근 세포의 증식을 통해 신장의 수입 세동맥 병변을 일으켜 신기능 악화의 중요 기전으로 작용한다 (29). 또한 Saito 등의 연구에 의하면 혈청 요산 농도가 혈장레닌 활성도와 연관이 있음이 보고 된 바 있다 (30). 마지막으로 요산은 직접적으로 신장 세뇨관 세포에 작용하여 신장 상피 세포의 표현형 변이, 특히 상피-중간엽 세포 변이를 유발하는데, 이는 신장 조직의 변화가 발생하기 이전에 발생하는 조기 기전으로서 최근 관심이 높아지고 있다.

역으로 고요산혈증을 적극적으로 교정하였을 경우 신장 질환의 진행 속도가 완화되는데 고요산혈증 동물 모델에서 allopurinol을 투약하여 혈중 요산 농도를 정상으로 유지시켰을 때 레닌과 사이클로옥게나지 2의 발현이 감소하고 결과적으로 신장 질환의 진행과 조직학적 변화가 억제 되었다 (11,12,14). 또한 신장 질환 동물 모델에서 고요산혈증을 교정하는 경우 뚜렷한 혈압 조절의 향상, 단백뇨 감소, 사구체경화(glomerulosclerosis), 세뇨관섬유화(tubulointerstitial fibrosis), 혈관병증(vasculopathy)의 정도가 감소되는 것을 보여 주고 있다 (13). 외국에서 보고된 임상연구를 살펴보면 Perez-Ruiz 등은 신기능 저하가 있는 만성 통풍 환자에서 요산저하제 사용으로 고요산혈증을 조절하였을 경우 87명 중 30명의 환자에서 사구체여과율이 향상되었다고 보고한 바 있으며 (31), Siu 등은 만성 신장 질환을 동반한 고요산혈증 환자에서 1년간 allopurinol을 투약한 경우 대조군에 비해 수축기 혈압이 감소되었으며 신장 질환의 악화 속도가 완화되었다고 보고하였다 (32). 그러나 현재까지 보고된 임상연구는 소수에 그치며, 국내 보고된 임상연구도 아직까지 없다. 이에 본 저자들은 한국인 통풍 환자에서 요산저하제 투약으로 고요산혈증을 조절하였을 경우 신기능에 미치는 영향을 분석하고자 하였다.

본 연구에서는 통풍 환자에서 혈청 요산 농도를 치료 목표인 6 mg/dL 이하로 조절하기 위하여 요산저하제로서 allopurinol이나 benzbromarone을 사용하였다. Allopurinol은 산틴산화효소의 활성화를 억제시켜 요산 생성을 억제하는 제 1차 요산저하 치료제로서 혈청 요산 수치가 치료 농도에 도달하거나 또는 최대 용량에 도달할 때까지 지속적으로 증량해야 하며 (33), 신기능 장애가 있을 경우 allopurinol의 독성 위험이 증가하므로 최대 허용량은 감소된다 (17). Benzbromarone은 강력한 요산배설제로서 요산배설이

활발히 이루어지지 않는 환자에서 치료 약제로 선택할 수 있으며 (33) 신기능 장애가 있을 경우에는 사용에 제한이 있다 (34).

본 연구에서는 요산저하 치료를 통해 고요산혈증을 조절하였을 경우, 신기능이 향상되는 것을 보여주었다. 즉, 요산과 신기능 사이에 서로 상관관계가 있음을 알 수 있었다. Perez-Ruiz 등의 연구에서는 요산저하 치료 후 신기능의 향상을 입증 하였으나, 참여한 환자의 수가 적었으며 소염진통제를 사용하던 통풍 환자에서 소염진통제가 신기능에 미치는 영향에 대해 명확히 밝히지 못하였다 (31). Siu 등의 연구에서는 혈청 요산 수치 호전에 따른 혈청 크레아티닌 수치의 향상을 입증하였으나 사구체여과율 향상에 대해서는 통계학적 유의성을 입증하지 못하였다 (32). 본 연구는 신기능에 영향을 미칠 수 있는 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 소염진통제 사용 등의 변수를 보정 하였을 때, 요산저하 치료가 신기능을 유의하게 향상시킨다는 것을 보여주고 있다.

본 연구의 제한점으로는 요산저하 치료 후 통풍의 치료목표인 6 mg/dL 이하로 유지하지 못하거나 혈청 요산 수치가 악화된 환자에서 환자의 생활 습관이나 약물에 대한 순응도 여부 등을 확인해 봐야 하며 환자가 복용하고 있는 약물 중 고요산혈증을 일으킬 만한 약물은 없는지, 체내 요산 생산이 증가되는 상황은 없는지 등을 확인해 보는 것이 필요하다. 두 번째로 요산저하 치료를 받은 환자들만을 대상으로 하였다는 점에서 치료 받지 않는 환자군과의 비교 연구가 필요할 것으로 생각되며, 세 번째로 본 연구는 후향적인 연구로 시간에 따른 혈청 요산수치와 신기능과의 관계를 보여주지 못하였다. 따라서 본 연구를 토대로 대규모의 전향적인 연구를 진행한다면 요산저하 치료가 통풍 환자의 신기능에 미치는 영향을 평가하는데 큰 도움이 될 것으로 생각된다.

결 론

본 연구에서 요산저하 치료는 통풍 환자의 혈중 요산수치와 혈중 크레아티닌 수치를 떨어뜨리고 신기능을 향상시켰다. 이는 요산저하 치료가 통풍 환자의 신장 기능을 향상 시킬 수 있음을 시사하는 소견이라 생각된다.

참고문헌

1. Marc CH, Alan JS, Josef SS, Michal EW, Michael HW. Rheumatology. 4th ed. p. 1805-34, London, Mosby, 2008.
2. Harris CM, Lloyd DC, Lewis J. The prevalence and prophylaxis of gout in England. J Clin Epidemiol 1995;48: 1153-8.
3. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum 2008;58:26-35.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005;112:2735-52.
5. Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Choi KM, Baik SH, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. J Korean Med Sci 2005;20:1029-33.
6. Vaziri ND, Freel RW, Hatch M. Effect of chronic experimental renal insufficiency on urate metabolism. J Am Soc Nephrol. 1995;6:1313-7.
7. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2000;15:34-42.
8. Ohno I, Hosoya T, Gomi H, Ichida K, Okabe H, Hikita M. Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. Nephron 2001;87:333-9.
9. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes. Eur J Clin Invest 2001;31:318-21.
10. 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;24:691-7.
11. 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;13:2888-97.
12. 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;67:237-47.
13. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003;41:1183-90.
14. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Kanellis J, Watanabe S, Sanchez-Lozada LG, et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. Am J Nephrol 2003;23: 2-7.
15. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum 1977; 20:895-900.
16. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003;139:137-47.
17. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in pa-

tients with renal insufficiency. Am J Med 1984;76:47-56.
18. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum 2007;57:109-15.
19. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. Diabetes Care 2005; 28:1769-78.
20. Berger L, Yü TF. Renal function in gout. IV. An analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies. Am J Med 1975;59:605-13.
21. Talbott JH, Terrlan KL. The kidney in gout. Medicine (Baltimore) 1960;39:405-67.
22. Daniel EW, Hocine T, Essam FE, John LG, Deeb NS, Andrew SL. Uric acid and incident kidney disease in the community. J Am Soc Nephrol 2008;19:1207-11.
23. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. Hypertension 2003;41:1287-93.
24. Harris RC, Breyer MD. Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney. Am J Physiol Renal Physiol 2001;281:F1-11.
25. Young W, Mahboubi K, Haider A, Li I, Ferreri NR. Cyclooxygenase-2 is required for tumor necrosis factor-alpha- and angiotensin II-mediated proliferation of vascular smooth muscle cells. Circ Res 2000;86:906-14.
26. Desco MC, Asensi M, Márquez R, Martínez-Valls J, Vento M, Pallardó FV, et al. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol. Diabetes 2002;51:1118-24.
27. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, Soto V, Franco M, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. Am J Physiol Renal Physiol 2002;283:F1105-10.
28. 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;38:1101-6.
29. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. Am J Physiol Renal Physiol 2002;282:F991-7.
30. Saito I, Saruta T, Kondo K, Nakamura R, Oguro T, Yamagami K, et al. Serum uric acid and the renin- angiotensin system in hypertension. J Am Geriatr Soc 1978; 26:241-7.
31. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Herrero-Beites AM, García-Erauskin G, Pijoan JI. Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts. Nephron. 2000;86:287-91.
32. 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;47:51-9.
33. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, et al; British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG). British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. Rheumatology (Oxford) 2007;46:1372-4.
34. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A, García-Erauskin G, Ruiz-Lucea E. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. Ann Rheum Dis 1998;57:545-9.