



Ürik Asit Yüksekliğinin Analizi

Analysis of Uric Acid Elevation

Sema Nur Ayyıldız

Ordu Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

ÖZ

Ürik asit, pürin nükleotid metabolizması sonucu oluşan bir moleküldür. Özellikle diğer dokularda daha az olmak üzere esas olarak karaciğerde sentezlenir. Normal düzeyde olduğunda antioksidan ve proinflatuvardır. Serum düzeyi 7,0 mg/dL'yi aştığında hızlıca kristalize olur ve özellikle damar duvarı, yumuşak doku, eklemler ve böbreklerde çöker. Metabolik sendrom, inme, preeklampsi, hipertansiyon, böbrek hastalıkları, kalp-damar hastalıkları ve diyabetes mellitus ile hiperürisemi arasında pozitif ilişki olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Ürik asit yüksekliğinin erkenden tespit edilmesi ve hiperüriseminin erken olarak tedavisi, hiperürisemiyle pozitif ilişkisi olduğu tespit edilen hastalıkların erken tanı ve tedavisinde önemlidir. Bu nedenle hastaneye başvuran hastalarda yapılması gereken biyokimyasal analiz içinde ürik asit serum değerlerine de bakılmalıdır. Bu derlemede; ürik asit ve yüksekliği tekrar gözden geçirilerek sağlık için önemi vurgulanmıştır. (JAREM 2016; 6: 74-7)

Anahtar Kelimeler: Ürik asit, hiperürisemi, analiz

ABSTRACT

Uric acid is a molecule that is produced following purine nucleotide metabolism. It is particularly synthesized in the liver and less often in other tissues. In normal concentrations, it is an antioxidant and a proinflammatory; however, if its serum concentration is over 7.0 mg/dL, it immediately crystallizes and precipitates, particularly in the vessel walls, soft tissues, joints, and renals. Several studies have demonstrated that there a positive relationship between hyperuricemia and diseases such as metabolic syndrome, stroke, preeclampsia, hypertension, kidney diseases, cardiovascular diseases, and diabetes mellitus. Identification of the elevated uric acid concentration and early treatment of hyperuricemia may help in early diagnosis and treatment of diseases that are positively related to hyperuricemia. Thus, serum uric acid concentrations should be well examined during biochemical analyses of patients visiting the hospital. In this review, uric acid and its elevated concentrations were re-checked and its importance in health was emphasized. (JAREM 2016; 6: 74-7)

Keywords: Uric acid, hyperuricemia, analysis

GİRİŞ

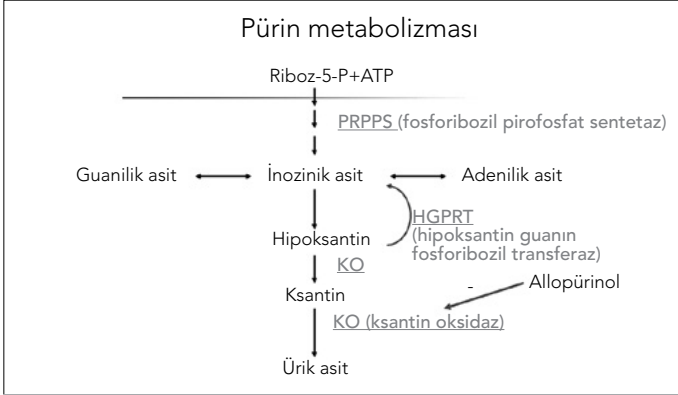
Ürik asit, vücudumuzdaki pürin nükleotidleri olan guanilik asit, inozinik asit, adenilik asit ve adozin trifosfat katabolizmasının son ürünüdür (Şekil 1). Endojen ve ekzojen kaynaklıdır. Endojen kaynak, karaciğer, kas, ince barsaklar, böbrek ve vasküler endotel gibi dokulardan oluşturulmaktadır (1, 2). Ekzojen kaynak ise daha çok hayvansal gıdalarla alınmakla birlikte meyve fruktozundan da oluşturulmaktadır (1). 168 dalton moleküler ağırlığa sahip heterosiklik bir yapıdan oluşmaktadır. Formülü $C_5H_4N_4O_3$ (7,9-dihidro-1H-purine-2,6,8 (3H)-trione)'dir. Fizyolojik pH'da 5,8 pKa'lı zayıf bir asittir. Hiperürisemi genel olarak serum veya plazma ürik asit konsantrasyonlarının 7,0 mg/dL'den yüksek olduğu durumdur (3). Ürik asit düzeyi 6,8 mg/dL'den daha yüksek olduğunda kristalize olmakta ve çökmektedir. Ürik asit yüksekliği daha çok Gut hastalığı ile anılır hale gelmesine rağmen, diğer bazı hastalıklardaki önemi yadsınamaz. Hiperürisemi; hipertansiyon, vasküler hastalıklar, renal hastalık ve kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir. Ayrıca, ürik asit için antioksidan ve proinflatuvar bir etki mekanizması da söz konusudur (1). Normal düzeylerde toksik reaktanları temizlediği ve dokuyu oksidatif strese karşı koruduğu bildirilmekte iken (4) oksidatif stres olduğunda da serum ürik asit düzeylerinin artması (5) vücudumuzdaki ürik asit dengesinin durumunu göstermektedir. Bu derlemenin amacı, ürik asidin klinik önemini, günümüzdeki bakış açısını değerlendirmek ve sunmaktır.

ÜRİK ASİT PATOFİZYOLOJİSİ VE ETKİLERİ

Serumdaki ürik asit 6,4-6,8 mg/dL'deki çevresel koşullarda doygundur ve 7,0 mg/dL ise çözünemilmenin en üst sınırıdır. Bu değeri aştı-

ğında ürik asit kristalize olur ve çökmeye başlar. Ürik asit, glukoz taşınmasında etkin rol oynayan nitrik oksit yapımını baskılamaktadır (6). Renal vazokonstriksiyon, sistemik hipertansiyon, tubulointerstisyel hasar, nitrik oksit sentaz yapımında azalma ve afferent arterlerde bozulmaya yol açmaktadır (7-9). Nitrik oksit biyoaktivitesini, inflamatuvar faktörler ve adipokinler yolu ile de insülin direncini baskılar (10). Kan glukoz düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Glukozun uzun dönem metabolizmasını ve yüksekliğini yansıtan HbA1C'nin de glukoz yükselmesi ile birlikte ürik asit yüksekliğinin pozitif ilişkili olduğu Şengül ve ark. (7) çalışmasında gösterilmiştir.

Günümüzde 3 adet urat taşıyıcısı belirlenmiştir (1). URAT1/SLC22A12, GLUT9/SLC2A9 ve ABCG2/BCRP serum ürik asit regülasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Bu taşıyıcıların disfonksiyonları da hastalıklara neden olmaktadır. SLC22A12 geniyle kodlanan URAT1, proksimal tübülüslerde ürik asit reabsorbsiyonunu kolaylaştırmaktadır (11). ABCG2'nin disfonksiyonu hiperürisemi ve Gut'a neden olmaktadır (12). Glukoz taşıyıcı ailesinin bir üyesi olan SLC2A9 geniyle kodlanan GLUT9 ürik asit metabolizmasının majör regülatörü olabilir (13). SLC2A9 gen polimorfizminde; Gut, koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü ile ilişki mevcuttur (1). Meyve şekeri olan fruktoz, ürik asit miktarını arttırır. Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) defekti hipoksantin ve guanin birikimine ve daha sonra bu nedenle ürik asit yüksekliğine yol açmaktadır (1). İn vitro çalışmalarda, ürik asit monositler ve trombositlerden salgılanan büyüme faktörleri ve kemokinlerin gen ekspresyonlarını indüklemekte ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu stimüle etmektedir (14). Artan ürik asit düzeyleri, sistemik sitokin



Şekil 1. Pürin metabolizması ve ürik asit oluşumu
ATP: adenozin 3'-trifosfat

üretimini, tümör nekrozis faktör α , kemokinlerde lokal artış, monosit kemotaktik protein 1 ve kan damarlarında siklooksijenaz 2'nin artmasına neden olur (1).

ÜRİK ASİT ATILIMI

Ürik asidin günlük atılımının 2/3'ü böbrekler, 1/3'ü ise gastrointestinal sistem yoluyla gerçekleşir (1). Normal ve diyabetik olmayan kişilerde ürik asit glomerülden tam olarak filtre edilir ve tamamına yakını tekrardan proksimal tübüllerden geri emilir (5). Ürik asit sekresyonunun neredeyse tamamı proksimal tübülün S1 segmentinde meydana gelir. Proksimal tübülün S2 segmentinde ürik asit reabsorbsiyona uğradığından daha fazla derecede sekrete edilir. Sekresyon sonrası reabsorbsiyon ise proksimal tübülün daha distalinde meydana gelir ve filtre edilen ürik asidin %10'u idrarda görülür (1, 2). Hiperürisemi varlığında; eklemler ve böbreklerde ürik asit kristalleri birikimi gerçekleşir (15).

KLİNİK ÖNEMİ

Hiperürisemi; metabolik sendrom, inme, preeklampsi, hipertansiyon, renal ve kalp-damar hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (7, 16). Son dönemlerdeki çalışmalar Gut hastalığının kalp damar hastalıkları ile ilişkisini tanımlamıştır (1). Kronik ürik asit yüksekliğinin yukarıda tanımladığımız hastalıklarla ilişkisinin aksine serum ürik asidinin akut artışının yararlı etkileri olabileceği ileri sürülmektedir. Çalışmalarda; ürik asit düzeyi normal olanlara dışarıdan ürik asit verilmesi plazma antioksidan kapasiteyi arttırmakta, tip 1 diyabetli ve düzenli sigara içenlerde endotel fonksiyonunu restore etmektedir (17). Ürik asit insanda, yaşlanma ve aterosklerozla ilgili oksidatif hasarı etkisiz hale getirir. Bu çalışmalar sonucu ürik asidin hem fizyolojik hem de patolojik zor durumlar altında vasküler fonksiyonu korumada yararlı rol oynayabileceğini göstermektedir (1). Yüksek ürik asit düzeyleri Parkinson hastalığı riskini ve hastalığın progresyon riskini azaltır. Ürik asidin yararlı etkilerinin antioksidan etkisi nedeniyle olduğu ileri sürülmektedir (1).

BÖBREKLER VE ÜRİK ASİT

Böbrek yetmezliğinde ürik asit düzeylerinde yükselme sık görülen bir bulgudur (7). Daha önceleri böbrek yetmezliğinde ürik asit atılımında azalma sonucu hiperürisemi ortaya çıktığı düşünülürken, günümüzde ürik asit yüksekliğinin de böbrek hasarına neden olduğu ve hasarın ilerlemesinde aktif rol oynadığı bildirilmiştir (18). Hiperürisemi oluşuktan sonra, eğer diyabet ile birlikte ise nefropati-

tinin oluşmasını kolaylaştırmaktadır (19). Glomerüler filtrasyondaki azalma kronik böbrek hastalarında sıkça gözlenen hiperürisemiye neden olmaktadır (2, 20). Böbrekler günlük ürik asit atılımının büyük bir kısmından sorumludurlar. Tüm hiperürisemi olgularının %90'ından fazlası ürik asidin atılım bozukluklarından kaynaklanır (21). Ürik asit kristalleri, renal epitel hücrelerinin yüzeyine yapışma özelliğine sahiptir (22). Böylece böbrek taşı oluşumunda artmış bir risk meydana gelir ve bu yapışma nedeniyle glomerül filtrasyon hızı azalır (23). Artan ürik asit düzeyleri, artmış renal vasküler direnç ve azalmış renal kan akımı ile ilişkili hem sistolik hem de glomerüler hipertansiyonun gelişmesiyle sonuçlanır, endotel disfonksiyonu ve oksidatif stresi indükleyebilir (1). Cortes ve ark. (24) serum ürik asidinin düşürülmesi sonucunda serum kreatinin konsantrasyonunda anlamlı bir azalma ve hesaplanan GFR'de anlamlı bir artışla ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir. Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda hiperüriseminin tedavisi sayesinde kronik böbrek yetmezliğinin başlamasının önlenilebileceği veya geciktirilebileceği öne sürülmüştür (25).

METABOLİK SENDROMLA İLİŞKİSİ

Hiperürisemi, metabolik sendromla ilişkili bulunmuştur (26-28). Erken fark edilen ürik asit yüksekliğinin gelişebilecek bir metabolik sendromun işareti olabileceği vurgulanmıştır (29). Yükselmiş ürik asit seviyesi düşürüldüğünde; kan basıncında yükselme, hiperinsülinemi, kilo artışı ve serum trigliserit düzeyinde yükseklik gibi metabolik sendrom bileşenlerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir (30). Vücut kitle indeksi (VKİ) arttığında hiperürisemi de artmaktadır. Ürik asit yükselmesi kilo alımı ile paralellik göstermektedir (16, 31). Ancak, hiperürisemi çoğu olguda, hiperinsülinemi, obezite ve diyabetten önce saptanmaktadır, bu nedenle ürik asit yüksekliği saptanan hastalar çok yakın izlenmeli ve erkenden tedaviye başlanmalıdır (7). Erkeklerde bel çevresi ve VKİ ile serum ürik asit düzeyleri anlamlı ve pozitif bir ilişki göstermektedir (27, 32, 33). Ürik asit yüksekliği metabolik sendromda bağımsız bir risk faktörüdür (34). Nejatinami ve ark. (28) yaptıkları bir çalışma sonucunda ürik asit yüksekliğinin metabolik sendromun etkenlerinden biri olduğu yorumunu getirdiler. Hiperüriseminin fazladan bir metabolik sendrom komponenti olarak dahil edilmesi gerektiğini ifade ettiler. Çalışmalar sonucunda, vücut yağ kitlesinin bilhassa gövde vücut yağ kitlesinin serum ürik asitle ilişkisinin olabileceği gösterilmiştir. Hikita ve ark. (35) hem visseral hem de total yağ kitlesi ile ürik asit yüksekliğinin yakından ilişkili olduğunu vurgulamışlardır.

DIYABET VE ÜRİK ASİT

Diyabetli kişilerde ürik asidin yükseldiğini bildiren çalışmalar olduğu gibi sağlıklılarla karşılaştırıldığında diyabetli hastalarda düşük olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (19, 21, 36). Kan basıncı normal olan ve renal fonksiyonları açısından problemi olmayan diyabetlilerde ürik asit düzeyleri düşük bulunmuştur (19). Diyabette ürik asit düzeyinin yükselmesine açıklama getirmek tam olarak zordur; üretim artışı veya atılımının azalması ileri sürülmektedir (36). Ürik asidin diyabette azaldığını bildiren yazarlar, diyabette artmış ürik asit klirensi açıklamasını getirmektedirler, ancak tam mekanizmanın ne olduğu konusunda açıklık getirememişlerdir (5, 19). Ürik asit düşüklüğünü Memişoğulları ve ark. (19) da bildirmişler, mekanizmayı tam açıklayamamaları bile ürik asit azalmasının diyabetlilerde sadece nefropatiye bağlanmaması gerektiğini ve başka mekanizmaların da söz konusu olabileceğini vurgulamışlardır. Kan glukozunun çok yüksek

olmadığı kişilerde açlık kan şekeriyle serum ürik asit seviyeleri arasında pozitif korelasyon göstermekte ve kan düzeyi belirli bir düzeyi aştığında ise [7 mmol/L] ürik asit düzeyleri düşmeye başlamaktadır (5). Glukoz, diyabetik hastalarda ürik asit geri emilimini inhibe eder, ürik asit atılımı artar, ancak tam mekanizma bilinmemektedir (5). Ozmotik diürez bu mekanizmanın sorumlusu olabilir (19).

KOLESTEROL İLE İLİŞKİSİ

Yapılan bir çalışmada; HDL kolesterol değerleri düştükçe ürik asit değerleri artmaktadır (37). Bununla birlikte, VLDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri arttıkça ürik asit değerlerinin artışı paralellik göstermektedir (37). Diğer bir çalışmada ise ürik asidin lipit düzeyleri ile ilişkisi saptanmamıştır, ancak alt grup analizlerinde trigliserit düzeyi yükselirken HDL kolesterol düzeyleri düşmektedir (7).

CİNSİYET HORMONLARI-ÜRİK ASİT İLİŞKİSİ

Dışarıdan testosteron verilmesi su ve sodyum retansiyonu, hipertansiyon, artmış eritropoez, artmış LDL düzeyi, azalmış HDL düzeyi, karaciğer enzimlerinde yükselme, obezite, aknenin indüksiyonu, emosyonel ve psikiyatrik problemlere yol açmaktadır (38). Bu etkiler testosteronun dozuna bağlı olarak değişmektedir (38). Erkekten kadına cinsiyet değişikliğine uğrayanlarda östrojen replasman tedavisi serum ürik asit konsantrasyonunu azaltmakta ve idrarla ürik asit atılımını arttırmaktadır (39). Testosteron replasman tedavisinin indüklediği serum ürik asit konsantrasyonundaki artışların altında yatan mekanizmalara bakıldığında, cinsiyet hormonlarının renal ürik asit atılımını etkileyerek serum ürik asit konsantrasyonlarını etkilemeleri mümkündür (38, 40-42). Testosteron ve östradiol sırasıyla renal ürik asit atılımı üzerine baskılayıcı ve artırıcı etki gösterirler ve bu teori serum ürik asit düzeylerinde yaş ve cinsiyet farklılıklarını da açıklamaktadır (38). Testosteron tedavisi alanlarda kas kitlesi ile ürik asit düzeyleri pozitif ilişki göstermektedir (38, 39). Cinsiyet değiştiren hastalar; testosteron sonrası kas kitlesi artışı ve bunun sonucunda ağır egzersiz ve kas çalışması yoluyla kaslı bir vücut oluştururlar. Kas kitlesinin artması pürin ve nükleik asitlerin artışı başlatır ve dolayısıyla ATP metabolizmasında artış kasta pürin ara ürünlerinin salınımına yol açar ve serum ürik asit yüksekliğini indükler (38).

HİPERÜRİSEMİ VE HİPERTANSİYON

Hipertansiyonda ürik asit artışı, renal kan akımındaki azalmaya bağlı olabilir. Renal kan akımında azalma ürik asit geri emilimini uyarılmaktadır (37, 43). Hipertansiyonda mikro düzeyde vasküler hasar mevcuttur. Lokal olarak doku iskemileri ortaya çıkar ve böbreklerde meydana geldiğinde proksimal tübülüslerde laktat oluşur, laktat ise ürik asit sekresyonunu engeller. Ayrıca iskemi nedeniyle ürik asit sentezi de artmaktadır (44). Bunlara ilaveten ürik asidin kendisi de arteriyel kan basıncını arttırmaktadır (37). Yapılan birçok çalışmada ürik asit yüksekliğinin hipertansiyonla birlikteliği gösterilmiştir (37, 45, 46). Kandaki 1 mg/dL'lik ürik asit artışı kalp-damar hastalıkları riskinin artışı açısından 20 mg/dL'lik kolesterol artışına denk düşmekte olduğu hesaplanmıştır (45). Ancak, çeşitli çalışmalarda hiperürisemi ve hipertansiyonun pozitif ilişkisi gösterilmesine karşın Kalyon ve ark. (37) hiperürisemi olgularında kan basınçlarında korelasyon saptayamamışlardır. Hiperürisemi ve hipertansiyon ilişkisi araştırıldığında ise renin artışı, nitrik oksit azalması, interstisyel inflamasyon ve fibroz, afferent arteriolde vaskülopati, ROS'ta artış, vasküler inflamasyon, endotel hücre büyümesinin baskılanması ile birlikte damar düz kas hücre proliferasyonu, kan basıncının yüksekliği mekanizma-

ları arasında ileri sürülen en önemli mekanizmalardır (7). Esansiyel hipertansiyonlulara %25-60 oranında, esansiyel hipertansiyonlu adölesanlarda ise %90 oranında hiperürisemi saptanmaktadır. Hiperüriseminin düşürülmesi kan basıncında azalmaya yol açmaktadır (7, 11). Hipertansif olgularla ürik asit yüksekliğinin birlikte olduğu olguların çalışma dışı bırakıldığı bir çalışmada; kontrol grubunda bile hem diyastolik hem de sistolik basınçlar ve ürik asit düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu ifade edilmektedir (19). Hipertansiyon aynı zamanda ürik asit retansiyonuna da yol açan renal vazokonstriksiyonla ilişkilidir (47). Hipertansiyon tedavisinde diüretik ve antihipertansif verilen hastalarda ürik asit düzeylerinin arttığı ve hiperüriseminin %58 oranlarına çıktığı bildirilmiştir (48). Yüksek ürik asit düzeyleri renal kan akımını ve GFR'yi azaltır (49). Bunun nedeni olarak endotel disfonksiyonu ilişkilendirilmiştir (1).

SONUÇ

Ürik asit normal düzeylerinde vücudumuz için olumlu bir moleküldür. Antioksidan ve proinflatuvar özelliğe sahiptir. İn vitro çalışmalarda büyüme faktörleri ve sitokinlerin salgılanmasını arttırmaktadır. Bu olumlu etkiler ürik asit yüksekliğinde yerini olumsuz etkilere bırakmaktadır. Serum ürik asit düzeyleri eşik değeri [7,0 mg/dL] aştığında hızlıca kristalize olmakta, eklem, böbrek ve damar duvarında çökmektedir. Metabolik sendrom, inme, preeklampsi, hipertansiyon, böbrek hastalıkları, kalp-damar hastalıkları, diyabet ile yakın ilişkili olduğu görülmektedir. Ürik asit yüksekliğinin erken tanısı ve tedavisi ilişkili olan hastalıklarla mücadelede önemli görülmektedir. Bu nedenle rutin biyokimya içinde ürik asit düzeylerine, toplumsal sağlık sorunlarına erkenden müdahale edilebilmesi için, gençlik çağından itibaren bakılmalıdır. Çıkan sonuçların yorumları klinik bulgularla birlikte iyi yapılmalıdır.

Hakem değerlendirmesi: Bu makale Editörler Kurulu'nun davetiyle hazırlanmış ve bilimsel değerlendirilmesi Editörler Kurulu tarafından yapılmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Peer-review: This manuscript was prepared by the invitation of the Editorial Board and its scientific evaluation was carried out by the Editorial Board.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the author.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* 2015; pii: S0167-5273(15)30342-9.
2. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric acid-key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med* 2013; 3: 208-20. [CrossRef]
3. Price CP, James DR. Analytical reviews clinical biochemistry: the measurement of urate. *Ann Clin Biochem* 1988; 25: 484-98. [CrossRef]
4. Yıldırım A, Altınkaynak K, Aksoy H, Sahin YN, Akçay F. Plasma xanthine oxidase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities and uric acid levels in severe and mild pre-eclampsia. *Cell Biochem Funct* 2004; 22: 213-7. [CrossRef]
5. Nan H, Dong Y, Gao W, Tuomilehto J, Qiao Q. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 68-74. [CrossRef]

6. Jhonson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev* 2009; 30: 96-116. [\[CrossRef\]](#)
7. Şengül E, Binnetoğlu E, Yılmaz A. Kronik böbrek hastalarında serum ürik asit düzeyi ile glukoz, HbA1c, lipid profili, vücut kitle indeksi ve kan basıncı arasındaki ilişki. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 25: 163-8.
8. Nakagawa T, Kang DH, Feig D, Sanchez-Lozada LG, Srinivas TR, Sautin Y, et al. Unearthing uric acid: an ancient factor with recently found significance in renal and cardiovascular disease. *Kidney Int* 2006; 69: 1722-5. [\[CrossRef\]](#)
9. 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. [\[CrossRef\]](#)
10. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: 584-96. [\[CrossRef\]](#)
11. Sala-Newby GB, Newby AC. Cloning of a mouse cytosolic 5'-nucleotidase-1 identifies a new gene related to human autoimmune infertility-related protein. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1521: 12-8. [\[CrossRef\]](#)
12. Matsuo H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, Shimizu S, Kawamura Y, et al. ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload. *Sci Rep* 2014; 4: 3755. [\[CrossRef\]](#)
13. Gazzola C, Ferraro P, Moras M, Reichard P, Bianchi V. Cytosolic high K(m) 5'-nucleotidase and 5'(3)-deoxyribonucleotidase in substrate cycles involved in nucleotide metabolism. *J Biol Chem* 2001; 276: 6185-90. [\[CrossRef\]](#)
14. Zhang JX, Zhang YP, Wu QN, Chen B. Uric acid induces oxidative stress via an activation of the renin-angiotensin system in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine* 2015; 48: 135-42. [\[CrossRef\]](#)
15. Wu XH, Zhang J, Wang VC, Yang VC, Anderson S, Zhang YW. Riparoside B and timosaponin J, two steroidal glycosides from *Smilax riparia*, resist to hyperuricemia based on URAT1 in hyperuricemic mice. *Phyto-medicine* 2014; 21: 1196-201. [\[CrossRef\]](#)
16. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115: 2526-32. [\[CrossRef\]](#)
17. Cheng TH, Lin JW, Chao HH, Chen YL, Chen CH, Chan P, et al. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts. *Int J Cardiol* 2010; 139: 42-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Borges RL, Ribeiro AB, Zanelle MT, Batista MC. Uric acid as a factor in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 113-9. [\[CrossRef\]](#)
19. Memişoğulları R, Yüksel HK, Coşkun A, Şahin İE, Yavuz Ö. Renal fonksiyonları normal tip 2 diyabetli hastalarda serum ürik asit düzeyleri. *Türk J Biochem* 2007; 32: 72-5.
20. Su J, Wei Y, Liu M, Liu T, Li J, Ji Y, et al. Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of *Rhizoma Dioscoreae septemlobae* extracts and its main component dioscin via regulation of mOAT1, mURAT1 and mOCT2 in hypertensive mice. *Arch Pharm Res* 2014; 37: 1336-44. [\[CrossRef\]](#)
21. Mandal A, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2015; 77: 323-45. [\[CrossRef\]](#)
22. Bianchi V, Pontis E, Reichard P. Interrelations between substrate cycles and de novo synthesis of pyrimidine deoxyribonucleoside triphosphates in 3T6 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 986-90. [\[CrossRef\]](#)
23. Skladanowski AC, Smolenski RT, Tavenier M, de Jong JW, Yacoub MH, Seymour AM. Soluble forms of 5'-nucleotidase in rat and human heart. *Am J Physiol* 1996; 270: H1493-500.
24. Cortes A, Gracia E, Moreno E, Mallol J, Lluís C, Canela EI, et al. Moonlighting adenosine deaminase: a target protein for drug development. *Med Res Rev* 2015; 35: 85-125. [\[CrossRef\]](#)
25. Sah OSP, Qing YX. Associations Between Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease: A Review. *Nephrourol Mon* 2015; 7: e27233. doi: 10.5812/numonthly.7(3)2015.27233. eCollection 2015. [\[CrossRef\]](#)
26. Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism* 2008; 57: 845-52. [\[CrossRef\]](#)
27. Li Y, Chen S, Shao X, Guo J, Liu X, Liu A, et al. Association of uric acid with metabolic syndrome in men, premenopausal women and postmenopausal women. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 2899-910. [\[CrossRef\]](#)
28. Nejatinami S, Ataie-Jafari A, Qorbani M, Nikoohemat S, Kelishadi R, Asayesh H, et al. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 14: 70. [\[CrossRef\]](#)
29. Ebrahimipour P, Fakhrzadeh H, Heshmat R, Bandarian F, Larijani B. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome in healthy adults. *Endocr Pract* 2008; 14: 298-304. [\[CrossRef\]](#)
30. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F625-31. [\[CrossRef\]](#)
31. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42: 474-80. [\[CrossRef\]](#)
32. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005; 69: 928-33. [\[CrossRef\]](#)
33. Lee HJ, Park HT, Cho GJ, Yi KW, Ahn KH, Shin JH, et al. Relationship between uric acid and metabolic syndrome according to menopausal status. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 406-11. [\[CrossRef\]](#)
34. Zhang Q, Zhang C, Song X, Lin H, Zhang D, Meng W, et al. A longitudinal cohort based association study between uric acid level and metabolic syndrome in Chinese Han urban male population. *BMC Public Health* 2012; 12: 419. [\[CrossRef\]](#)
35. Hikita M, Ohno I, Mori Y, Ichida K, Yokose T, Hosoya T. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution. *Intern Med* 2007; 46: 1353-8. [\[CrossRef\]](#)
36. Madianov IV, Balabolkin MI, Markov DS, Markova TN. Main causes of hyperuricemia in diabetes mellitus. *Ter Arkh* 2000; 72: 55-8.
37. Kalyon S, Uzun H, Helvacı A, Yenice N. Hipertansiyonun hiperürisemi ile ilişkisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2011; 27: 138-43. [\[CrossRef\]](#)
38. Kurahashi H, Watanabe M, Sugimoto M, Ariyoshi Y, Mahmood S, Araki M, et al. Testosterone replacement elevates the serum uric acid levels in patients with female to male gender identity disorder. *Endocr J* 2013; 60: 1321-7. [\[CrossRef\]](#)
39. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther* 2001; 23: 1355-90. [\[CrossRef\]](#)
40. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br Med J* 1973; 1: 449-51. [\[CrossRef\]](#)
41. Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, Nakamura T, Sakamaki T. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. *Lancet* 1999; 354: 650. [\[CrossRef\]](#)
42. Pui K, Waddell C, Dalbeth N. Early onset of hyperuricaemia and gout following treatment for female to male gender reassignment. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1840-1. [\[CrossRef\]](#)
43. Messerli FH, Frohlich ED, Drenslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93: 817-21. [\[CrossRef\]](#)
44. Friedl HP, Till GO, Trentz O, Ward PA. Role of oxygen radicals in tourniquet-related ischemia-reperfusion injury of human patients. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 1109-12. [\[CrossRef\]](#)
45. Yamamoto Y, Matsubara K, Igawa G, Kaetsu Y, Sugihara S, Matsuura T, et al. Status of uric acid management in hypertensive subjects. *Hypertens Res* 2007; 30: 549-54. [\[CrossRef\]](#)
46. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension* 2006; 48: 1031-6. [\[CrossRef\]](#)
47. Zimmermann H, Zebisch M, Strater N. Cellular function and molecular structure of ecto-nucleotidases. *Purinergic Signal* 2012; 8: 437-502. [\[CrossRef\]](#)
48. Amanlou M, Saboury AA, Bazl R, Ganjali MR, Sheibani S. Adenosine deaminase activity modulation by some street drug: molecular docking simulation and experimental investigation. *Daru J Pharm Sci* 2014; 22: 42. [\[CrossRef\]](#)
49. Harris CM, Massey V. The reaction of reduced xanthine dehydrogenase with molecular oxygen. Reaction kinetics and measurement of superoxide radical. *J Biol Chem* 1997; 272: 8370-9. [\[CrossRef\]](#)