

ارتباط معیار فعالیت لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLEDAI) با سطح اسید اوریک سرم در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۱/۱۹ - تاریخ پذیرش: ۹۳/۲/۲۷

خلاصه

مقدمه

لوپوس اریتماتوی سیستمیک یکی از بیماری‌های شایع روماتولوژی محسوب می‌شود. نشانگر فعالیت بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLEDAI)، یک روش ارزشمند و قابل اعتماد بررسی فعالیت لوپوس می‌باشد. از آنجا که همیشه علائم بالینی و پاراکلینیکی در SLEDAI با سیر بیماری همخوانی ندارد و معیارهای سرعت رسوب گلوبولین (ESR)، CRP و Anti-dsDNA و کمپلمان‌ها در موارد غیر فعال بیماری نیز ممکن است افزایش داشته باشد، بنابراین با این بررسی سعی شده است تا سطح اسیداوریک سرم به عنوان یک شاخص فعالیت بیماری مورد مطالعه قرار گیرد.

روش کار

این مطالعه مقطعی توصیفی در سال ۱۳۹۱-۱۳۹۲ در بیمارستان امام رضا مشهد انجام شده است. در بیماران لوپوس اریتماتوی سیستمیک مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان امام رضا (ع) مشهد، اسیداوریک سرم و Anti-ds DNA و ESR اندازه گیری شد و معیار SLEDAI بررسی شد. از همبستگی پیرسون جهت بررسی ارتباط بین سطوح سرمی اسیداوریک با SLEDAI و Anti-dsDNA استفاده و با نرم افزار SPSS اطلاعات تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

در این مطالعه، ۸۲ بیمار (۶ مرد و ۷۶ زن) بررسی شدند. میانگین سنی بیماران $32/02 \pm 9/29$ سال و میانگین مدت ابتلای بیماری $4/68 \pm 4/49$ سال بود. بین سطوح سرمی اسیداوریک با SLEDAI ($r=0/54$)، Anti-ds DNA ($p=0/001$)، ESR ($p=0/001$)، ارتباط مستقیم و معنی دار و با سطوح C3 ($r=-0/22$)، C4 ($p=0/04$) و سطوح C4 ($r=-0/25$)، $p=0/02$) ارتباط معکوس و معنی داری مشاهده شد.

نتیجه گیری

در این مطالعه مشخص شد که سطوح بالاتر اسیداوریک با فعالیت بیشتر بیماری لوپوس مرتبط است. با این حال کاربرد سطوح اسیداوریک به عنوان معیاری از فعالیت بیماری لوپوس نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

کلمات کلیدی: اسید اوریک، شاخص SLEDAI، لوپوس

پی نوشت: این کار تحقیقاتی با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام گردیده است و نتیجه پایان نامه تخصصی آقای دکتر امیر داودآبادی با کد ۹۰۱۱۳۸ می باشد.

۱عباسعلی زراعتی

۲زاله شریعتی

۳امیر داودآبادی فراهانی*

۴زهرا میرفیضی

۱- دانشیار نفرولوژی، مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- دانشیار روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- دستیار داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- دانشیار روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

*مشهد- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تلفن: ۰۵۱-۳۸۵۴۳۰۳۱-۹۸

email: FarahaniA891@mums.ac.ir

مقدمه

لوپوس اریتماتوس سیستمیک یک بیماری التهابی و چند سیستمی با علت ناشناخته و تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی متغیر می باشد که سیروپیش آگهی آن نیز در بیماران مختلف متفاوت است. در این بیماری به علت اختلالات ایمونولوژیک، اتو آنتی بادی های مختلفی علیه بعضی اجزای سلول ها به وجود می آید و در نتیجه واکنش های مختلف ایمونولوژیک و التهاب ناشی از آن تخریب سلولی و بافتی در سیستم های مختلف ایجاد می گردد. تظاهرات بالینی و مرگ و میر در این بیماری یا به علت تخریب بافتی ناشی از خود بیماری است و یا به علت عوارض ناشی از داروهای مختلف که در درمان لوپوس به کار می رود (۱، ۲).

ایمونوپاتوزن این بیماری بسیار پیچیده است و صدمه بافتی با واسطه اتو آنتی بادیها، کمپلکس های ایمنی، لنفوسیت های T، سیتو کینها، کمو کین ها و سایر مولکولهای پیش التهابی شامل رادیکالهای فعال اکسیژن و اجزا فعال کمپلمان صورت می گیرد. وجود اتو آنتی بادی ها در این بیماری باعث صدمه به ارگانهای مختلف و در نهایت باعث نارسایی ارگانهای حیاتی می شود. سیر بیماری در افراد مختلف متفاوت است (۳). برای ایجاد این بیماری هم زمینه ژنتیک مستعد و هم عوامل آغاز کننده محیطی لازم است (۴). جهت تشخیص بیماری لوپوس اریتماتو سیستمیک و تمایز آن از سایر بیمارهای نسج همبند، از معیارهای کالج روماتولوژی امریکا (ACR) که در سال ۱۹۹۷ بازنگری شده، استفاده می شود (۵). بیشتر از ۶۰ روش مختلف برای ارزیابی فعالیت بیماری لوپوس اریتماتو سیستمیک ایجاد شده است. روش هایی که بیشتر استفاده می شوند شامل BILAG^۱ (گروه بریتانیایی ارزیابی لوپوس)، SLAM^۲ (اندازه گیری فعالیت سیستمیک لوپوس)، LAI^۳ (شاخص فعالیت لوپوس)، SLEDAI^۴ (شاخص فعالیت بیماری لوپوس اریتماتوز)،

ECLAM^۵ (اندازه گیری اروپائی میزان فعالیت لوپوس) هستند. در این مطالعه روش SLEDAI-2K تعدیل شده مورداستفاده قرار گرفت (۶).

SLEDAI شامل نتایج آزمایشگاهی ایمونولوژیک و تظاهرات بالینی بیماری است و مشخص شده که میتواند یک گزینه مناسب برای ارزیابی فعالیت لوپوس باشد که هزینه کمتری هم نسبت به سایر روشها دارد. از آنجایی که همیشه علایم بالینی و پاراکلینیکی در SLEDAI با سیر بیماری همخوانی ندارد و معیارهای سرعت رسوب گلوبولی، CRP و Anti-dsDNA و کمپلمان هادر موارد غیر فعال بیماری نیز ممکن است افزایش داشته باشند (۷). بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی سطح اسید اوریک سرم به عنوان یک شاخص فعالیت بیماری است.

اسید اوریک یکی از محصولات شکسته شدن پورین درون زاد می باشد که در انسان تحت تاثیر هیچ متابولیسمی قرار نمی گیرد و توسط کلیه ها و دستگاه گوارش دفع می شود. سطح سرمی اسید اوریک تحت تاثیر عواملی از قبیل: عملکرد دفعی کلیه ها، وضعیت سوخت و ساز بالای سلولها، دریافت غذاها و نوشیدنی های محتوی پورین می باشد (۸). در چند مطالعه اپیدمیولوژیک گزارش شده که سطوح بالای اسید اوریک سرم با اختلالاتی مثل بیماری های قلبی عروقی، فشارخون بالا، دیابت، مقاومت به انسولین و سندرمهای متابولیک ارتباط دارد (۹). همچنین مشخص شده که ۲۹٪ بیماران مبتلا به لوپوس، هیپراوریسمی دارند ولی نقرس به صورت نادر گزارش شده است (۱۰). با این وجود تا به حال مطالعات اندکی ارتباط افزایش اسید اوریک سرم با افزایش فعالیت بیماری لوپوس را بررسی کرده اند.

روش کار

این مطالعه مقطعی توصیفی در سال ۱۳۹۱-۱۳۹۲ در بیمارستان امام رضا مشهد انجام شده است. تشخیص بیمار مبتلا به SLE بر اساس مشاهده وجود ۴ معیار از ۱۱ معیار ACR ۱۹۹۷: ۱. راش پروانه ای ۲. راش دیسکوئید ۳. آرتریت ۴. سروریت ۵. زخم های دهانی ۶. فتوسنسیتیویتی ۷. اختلالات عصبی (سایکوز، تشنج) ۸. اختلالات کلیوی (دفع پروتئین بیش از

^۱ British Isles Lupus Assessment Group

^۲ Systemic Lupus Activity Measure

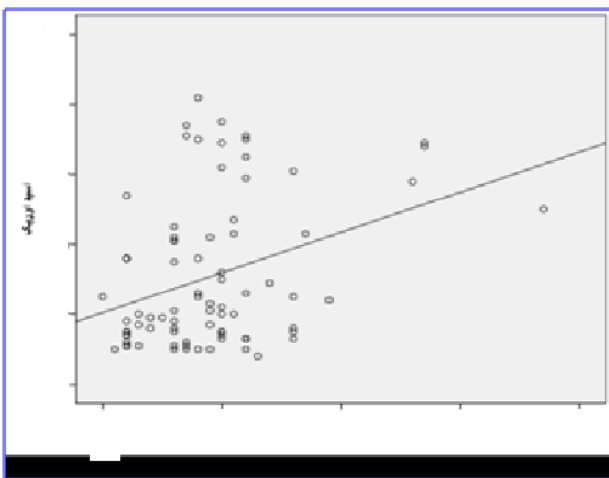
^۳ Lupus Activity index

^۴ Systemic Lupus Erythematosus disease activity index

^۵ European Consensus Lupus Activity Measurements

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار سطح سرمی اسید اوریک، Anti dsDNA، سطوح کمپلمان و SLEDAI در بیماران لوپوسی

متغیر	واحد	میانگین	انحراف معیار
سن	سال	۰۲/۳۲	۲۹/۹
مدت بیماری	سال	۴۹/۴	۶۸/۴
اسید اوریک	میلی گرم در دسی لیتر	۰۸/۵	۱۰/۲
ANA	واحد در میلی لیتر	۲۹/۷۸	۰۵/۴۹
ESR	میلی متر در ساعت	۲۸/۵۵	۳۱/۳۲
SLEDAI	بدون واحد	۸۰/۹	۷۰/۶
Anti-ds DNA	واحد در میلی لیتر	۵۴/۳۱۹	۹۹/۲۸۷
C3	میلی گرم در دسی لیتر	۰۳/۷۷	۷۸/۳۷
C4	میلی گرم در دسی لیتر	۴۹/۳۳	۹۷/۲۴



نمودار ۱- ارتباط بین سطح اسید اوریک سرم با SLEDAI در

بیماران لوپوسی ($r=0/35$ ، $P=0/001$)

حجم نمونه براساس فرانس sabio که ضریب همبستگی بین سطح اسید اوریک راباشاخص آسیب کلیه در بیماران لوپوسی را ۲۵۷۱/۰ گزارش کرده اند و براساس رابطه زیر حداقل ۵۸ نفر محاسبه شده است.

$$n=(1.96)2/[1/2\ln(1+r/1-r)]2+3=58$$

میانگین (وانحراف معیار) متغیرهای مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. بین سطوح سرمی اسید اوریک با ($r=0/35$)، SLEDAI ($p=0/001$)، ($r=0/54$)، ($p=0/0001$) Anti-ds DNA، ($r=0/41$)، ($p=0/001$) ESR، ارتباط مستقیم و معنی دار و با سطوح C3 ($r=-0/22$)، ($p=0/04$) و سطوح C4 ($r=-0/25$)، ($p=0/02$) ارتباط معکوس و معنی داری مشاهده شد (نمودار ۱). ارتباط معکوس و معنی داری مشاهده شد.

۰/۵ گرم در روز یا بیش از ۳+ و یا کست سلولی در ادرار) ۹. اختلالات خونی (آنمی همولیتیک، لکوپنی، لنفوپنی، ترومبوسیتوپنی) ۱۰. اختلالات سیستم ایمنی (Anti-Sm، Anti dsDNA، آنتی بادی آنتی کاردیولین) ۱۱. آنتی بادی ضد هسته (ANA) می باشد. از تمامی بیماران مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی تاریخچه و شرح حال کامل گرفته شد و بیماران تحت معاینه دقیق روماتولژیست قرار گرفتند و از بیماران رضایت نامه آگاهانه اخذ شد. معیار ورود به مطالعه، بیماران مبتلا به لوپوس بود. معیارهای خروج از مطالعه، مصرف داروهای دیورتیک و آلپورینول و یا سیتوتوکسیک توسط بیماران و همچنین ابتلا به دیابت و یا فشارخون بالا و کراتینین بالای 1.5mg/dl بود.

در بیماران سطح اسید اوریک سرم و Anti-ds DNA و ESR و سطوح C3 و C4 اندازه گیری شد و معیارهای SLEDAI بررسی شد. سایر اطلاعات پایه مورد بررسی شامل سن، طول مدت بیماری بودند. معیارهای فعالیت لوپوس براساس پرسشنامه SLEDAI-2k می باشد که به تایید دانشگاه تورنتو کانادا رسیده است که در آن تشنج، سایکوز، سندرم ارگانیک مغزی، اختلالات بینائی، اختلالات اعصاب مغزی، سردرد لوپوسی، CVA و واسکولیت ۸ امتیاز، آرتریت، میوزیت، کست های ادراری، هماچوری، پروتینوری، پیوری ۴ امتیاز و راش، آلپوسی، زخمهای مخاطی، پلورزی، پریکاردیت و سطح پائین کمپلمان و افزایش DNA Binding ۲ امتیاز و تب و ترومبوسیتوپنی و لکوپنی دارای یک امتیاز است.

داده های توصیفی به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شدند. برای بررسی همبستگی بین SLEDAI، Anti-ds DNA و ESR با سطح سرمی اسید اوریک از آزمون پیرسون استفاده شد. تحلیل اماری با استفاده از SPSS انجام شد. Pvalue کمتر از ۰.۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در این پژوهش ۸۲ بیمار مبتلا به لوپوس وارد شدند که ۶ نفر مرد و ۷۶ نفر زن بودند. میانگین سنی بیماران $32/02 \pm 9/29$ سال و میانگین مدت ابتلای بیماری $4/68 \pm 4/49$ سال بود.

بحث

در این مطالعه، بین سطوح سرمی اسید اوریک با SLEDAI، Anti-dsDNA و ESR ارتباط مستقیم و معنی دار و با سطوح کمپلمانها ارتباط معکوس و معنی داری مشاهده شد.

در گذشته تنها یک مطالعه، ارتباط سطوح اوره و کراتینین و اسید اوریک سرم با خصوصیات کلینیکی و آزمایشگاهی بیماران لوپوسی را بررسی کرده است که در آن میزان اسید اوریک در بیماران با وبدون نفریت مبتلا به لوپوس اندازه گیری شد و میزان متوسط اسید اوریک سرم در بیماران با نفریت لوپوس (7 mg/dl) 416 micromol/l و بدون نفریت لوپوس ($4/7 \text{ mg/dl}$) 279 micromol/l بود. همچنین مشخص شد که اسید اوریک یک عامل خطر مستقل برای نروپاتی لوپوس است (۱۲). در مطالعه حاضر، تعداد بیماران با هیپراوریسمی (اسید اوریک بیشتر از $6/2 \text{ mg/dl}$) 21 نفر (۲۵/۶٪) است. میزان متوسط اسید اوریک در بیماران با نفریت لوپوس ($7/16 \text{ mg/dl}$) 425 micromol/l و در بیماران بدون نفریت لوپوس ($4/14 \text{ mg/dl}$) 245 micromol/l می باشد.

غیر از یانگ^۱ محقق دیگری در مورد نقش اسید اوریک در بیماران نفریت لوپوسی مطالعه ای انجام نداده است و بیشتر مطالعات در مورد نقش اسید اوریک در بیماران پره اکلامپسی و نروپاتی دیابتی بوده است (۱۳). همچنین مشخص شده است که اسید اوریک قادر به فعال کردن انفلامازوم NLRP3 (یک ترکیب مولتی پروتئین بزرگ است که نقش کلیدی در ایمنی ذاتی بویژه در تولید سیتوکینهایی مثل $IL-1\beta$ و $IL-18$ دارد) می باشد. این انفلامازوم نقش مهمی را در بسیاری از پاسخهای التهابی از جمله نفرس ایفا می کند و ممکن است در ایجاد نفریت لوپوسی نیز نقش داشته باشد. هیپراوریسمی سبب اختلال عملکرد آندوتلیال، فعال سازی سیستم رنین آنژیوتانسین (RAS)^۲، افزایش استرس اکسیداتیو و عوامل پرولیفراتیو و پیش التهابی نیز می شود (۱۴).

در دو مطالعه نشان داده شده است که هیپراوریسمی یک عامل خطر مستقل در پیشرفت IgA نفرپاتی است (۱۵، ۱۶). در

مطالعه ای بر ۶۴۰۳ بیمار، ارتباط افزایش کراتینین با اسید اوریک سرم بررسی شد. خطر نسبی تعدیل شده (ضریب اطمینان ۹۵٪) افزایش کراتینین در اسید اوریک سرم با مقادیر 8 mg/dl بالاتر در مقایسه با اسید اوریک کمتر از 5 mg/dl ، در مردان ۲/۹۱ و در زنان ۱۰/۳۹ بود. شیوع کراتینین بالا در مردان بیشتر بود. این مطالعه مشخص نمود علاوه بر جنس، اسید اوریک سرم ارتباط مستقیم با افزایش کراتینین در جمعیت ژاپن دارد (۱۷). یکی از مکانیسمهایی که از طریق آن، اسید اوریک سبب تشدید آسیب کلیه می شود، ممکن است فعال سازی سیستم رنین آنژیوتانسین (RAS) باشد که نه تنها از طریق افزایش فشارخون سیستمیک و گلو مرفولی، بلکه از طریق اثرات فیبروزیک مستقیم بر سلولهای کلیوی و عروقی است (۱۸).

وجود هیپراوریسمی به طور اختصاصی در بیماران لوپوس بررسی نشده است و فقط در بیماریهایی که همزمان مبتلا به لوپوس و نفرس بوده اند گزارش شده است (۱۹). اگرچه در بیماران آرتریت روماتوئید که در آنها هم هیپراوریسمی غیر معمول است، اسید اوریک سرم با بیماریهای قلبی عروقی ارتباط مستقیمی داشته است، همچنین هیپراوریسمی بدون علامت و سطوح اسید اوریک سرم در بیماران آرتریت پسونریاتیک با تصلب شرایین تحت بالینی ارتباط داشته است (۲۰، ۲۱).

در مطالعه ای در سال ۲۰۱۰ که توسط سایو^۳ و همکارانش انجام گردید، ارتباط اسید اوریک سرم با شاخصهای التهابی و تصلب شرایین در بیماران لوپوسی بررسی شد (۱۱). از ۱۰۲ زن مبتلا به SLE^۴ به عنوان بخشی از این مطالعه مقطعی مورد بررسی قرار گرفتند. سطح سرمی بالاتر از $6/2 \text{ mg/dl}$ به عنوان هیپراوریسمی در نظر گرفته شد. بیماریهایی که مبتلا به هیپراوریسمی بودند عوامل خطر بیشتری از نظر قلبی عروقی داشتند که شامل فشار خون بالا، چاقی، سطوح بالای کلسترول، نارسایی کلیه و سندروم متابولیک بود. پروتئین واکنشی (CRP)^۵، سطح فیبرینوژن و هموسیستئین ثابت شد. در تجزیه و تحلیل تعدیل نشده، سطح اسید اوریک سرم با CRP، فیبرینوژن و هموسیستئین

³ sabio

⁴ Systemic Lupus Erythematosus disease

⁵ C-reactive protein

¹Yang

² Renin angiotensin system

بررسی مقطعی بود که کلیه آزمایشات در یک نوبت گرفته شده بود بهتر است که مطالعه با نمونه گیری در زمان های مختلف انجام شود. بنابراین مطالعات بیشتر جهت تأیید نتایج ضروری می باشد.

نتیجه گیری

در این مطالعه، بین سطوح سرمی اسیداوریک با SLEDAI، Anti-dsDNA و ESR ارتباط مستقیم و معنی دار با سطوح کمپلمانها ارتباط معکوس و معنی داری مشاهده شد که بیانگر این موضوع می تواند باشد که سطوح بالا تر اسیداوریک با فعالیت بالاتر بیماری لوپوس مرتبط است. با توجه به ارتباط معنی دار بین اسیداوریک سرم با معیارهای فعالیت لوپوس، اسید اوریک نیز می تواند به عنوان معیار فعالیت لوپوس در نظر گرفته شود ولی مطالعات بیشتری برای اثبات آن مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه شماره ۹۰۱۱۳۸ جهت اخذ درجه دکتری تخصصی دکتر امیر داوود آبادی فراهانی و طرح تحقیقاتی مصوب به شماره ۵۱۱/۱۶۰۵ مورخ ۱۳۹۱/۵/۳ و با حمایت مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه و حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد.

ارتباط داشت، همچنین در تحلیل رگرسیون خطی چندمتغیره، سطح اسیداوریک سرم به طور مستقل با مدت زمان ابتلا به بیماری SLE، کراتینین، کلسترول تام و سطح هموسیستین در ارتباط بود (۱۱). یک مشکل مهم این بود که آیا اسید اوریک عامل خطر بیماریهای قلبی عروقی است یا اینکه بیماریهای قلبی عروقی با افزایش سطوح اسید اوریک ارتباط دارند. برای مثال اسیداوریک در بسیاری از گروههای پر خطر از نظر بیماریهای قلبی عروقی از قبیل زنان پس از یائسگی، سیاه پوستان، و افراد با فشار خون بالا و یا مبتلا به سندروم متابولیک بالاتر است. علاوه بر این، افزایش سریع هیپرتانسیون، چاقی، دیابت و بیماری کلیوی درصد سال گذشته در ایالات متحده همراه با افزایش پیشرونده در سطوح اسیداوریک سرم بوده است (۲۲). در نهایت، اسیداوریک سرم با تصلب شرایین مرتبط بود ولی غیرمستقل از سن و سطوح هموسیستین است. با وجود این اسیداوریک سرم ممکن است که یک عامل فرعی برای آترواسکلروز تحت بالینی در زنان لوپوسی بدون شواهد بالینی بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک باشد (۱۱). مطالعه حاضر جهت روشن نمودن نقش اسیداوریک در ارتباط با میزان فعالیت و شاخصهای ایمونولوژیک بیماری لوپوس انجام شد که نتایج آن نشاندهنده ارتباط مستقیم سطوح اسیداوریک سرم با SLEDAI، Anti-dsDNA و ESR است. این مطالعه یک

References:

- Wallace DJ. What's new in the management of lupus since 2000? J Clin Rheumatol 2006 Dec; 12 (6):307-313.
- Tassiulas IO, Boumpas DT. Clinical Features and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Chapter 75 In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, et al. Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2008:1263-1300.
- Fairhurst AM, Wandstrat AE, Wakeland EK. Systemic lupus erythematosus: multiple immunologic phenotypes in a complex genetic disease. Adv Immunol 2006;92:1-69.
- Hess EV, Farhey Y. Epidemiology, genetics, etiology, and environment relationships of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 1994 Sep; 6(5):474-480.
- Edworthy SM. Clinical manifestation of systemic lupus erythematosus. In: Harris ED, Ruddy S, Kelley WN, editors. Kelley's textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2005. 1205-1215.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. Arthritis Rheum 1992; 35(6):630-640.
- Uribe AG, Vilá LM, McGwin G Jr, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcón GS. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2004;31(10):1934-1940.

8. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inXammasome. *Nature* 2006 Mar 9; 440 (7081):237-241.
9. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ .Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008 Oct 23; 359 (17):1811-1821.
10. Froncht A, Leek JC, Robbins DJ .Gout and hyperuricemia in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1987 Aug; 26(4):303-306.
11. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Mediavilla JD, Navarrete-Navarrete N, Zamora-Posadas M, Pérez-Vicente S, *et al.* Correlation of asymptomatic hyperuricaemia and serum uric acid levels with arterial stiffness in women with systemic lupus erythematosus without clinically evident atherosclerotic cardiovascular disease. *Lupus* 2010;19(5)591-598.
12. Yang Z , Liang Y , Li C, Weiqiang X , Zhong R. Association of serum uric acid with lupus nephritis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2011 Jun; 31(6):743-748.
13. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Johnson RJ, Parving HH .Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes—an inception cohort study. *Diabetes* 2009 Jul; 58(7):1668-1671.
14. Hernandez J, Astudillo H, Escalante B. Angiotensin II stimulates cyclooxygenase-2 mRNA expression in renal tissue from rats with renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002 Apr; 282(4):F592-598.
15. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternak A. Hypertriglyceridemia and hyperuricemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000 Jan; 15(1):34-42.
16. Ohno I, Hosoya T, Gomi H, Ichida K, Okabe H, Hikita M. Serum uric acid and renal prognosis in IgA nephropathy. *Nephron* 2001 Apr; 87(4):333-339.
17. 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):691-697.
18. 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 Jun; 26(6):241-247.
19. Bajaj S, Fessler BJ, Alarcon GS. Systemic lupus erythematosus andgouty arthritis: an uncommon association. *Rheumatology (Oxford)* 2004 Mar; 43(3):349-352.
20. Panoulas VF, Milionis HJ, Douglas KM, Nightingale P, Kita MD, Klocke R, *et al.* Association of serumuric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007 Sep; 46(9):1466-1470.
21. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Mediavilla JD, Navarrete-Navarrete N, Zamora-Posadas M, *et al.* Asymptomatic hyperuricemia and serum uric acid concentration correlate with subclinical atherosclerosis in psoriaticarthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 19(5):591-598.
22. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005 Jan; 25(1):3-8.