METABOLISMO Y FUNCIONES DEL ÁCIDO ÚRICO

Arturo Chi Maimó [1], Liana Y. Rojas Rodríguez [2], Yahima Quintero Valdés[3], Dra. Famet C. Alfonso Sat[3], Dr. Randolfo Torres Martínez[4]

[1]FCM “Enrique Cabrera”, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas,
[2]FCM “Enrique Cabrera”, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas,
[3]Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Servicio de Nefrología,
[4]Cemecum especialidades Cuba-México, Servicio de Nefrología, Cancún, México

Correo para la correspondencia: achim@infomed.sld.cu

Resumen:

Introducción: la prevención, la comprensión de la fisiopatología y el tratamiento de los trastornos de la regulación del ácido úrico (hiperuricemia o hipouricemia) resulta de interés para el médico el dominio de los mecanismos implicados en su homeostasis. **Objetivo:** describir el metabolismo y las funciones del ácido úrico. **Metodología:** se realizó una investigación tipo revisión documental; para identificar los documentos que se revisarían se consultó la base bibliográfica PubMed/Medline, incluyendo los trabajos entre 2021 y enero de 2025. Se consideraron otros artículos no incluidos en el período de búsqueda, pero contenían información básica. **Resultados:** en la síntesis de ácido úrico participa la enzima xantina oxidasa y su degradación depende de bacterias intestinales uricolíticas. Debido a su carácter lipofóbico su transporte renal, hepático e intestinal depende del uso de transportadores activos. La excreción es fundamentalmente a través de los riñones. Entre las funciones del ácido úrico se destacan los efectos como antioxidante, proxidante, proinflamatorio, en la regulación del óxido nítrico, efectos antienvejecimiento, en el mantenimiento de la presión arterial durante la ingesta baja de sal y en la modulación de la inmunidad. **Conclusión:** el ácido úrico es una molécula con un metabolismo no complejo que depende de la xantina oxidasa y de enzimas uricolíticas presentes en las bacterias intestinales. La modulación fundamentalmente del transporte renal abre otras perspectivas para el ensayo de fármacos en el tratamiento de la hiperuricemia. A la luz de los conocimientos actuales debe considerarse sus efectos beneficiosos sobre el funcionamiento de los sistemas, siempre que exista un balance entre la producción y excreción; de ahí la importancia del mantenimiento de su concentración dentro de los límites fisiológicos.

Palabras clave: ácido úrico, metabolismo del ácido úrico, transportadores del ácido úrico, degradación del ácido úrico

Introducción:

La producción metabólica de ácido úrico es ubicua entre los animales y otras formas de vida. El urato posee efectos beneficiosos y patológicos en la fisiología humana.[1]

Con el incremento de estilos de vida no saludables, la incidencia de hiperuricemia ha aumentado, y ocupa un cuarto lugar después de la hipertensión, la hiperglicemia y la hiperlipidemia. Se ha estimado que el número total de pacientes con hiperuricemia fue de 170 millones en China[2] y 32,5 millones en los Estados Unidos.[3]

.[4-8]

Por otra parte, aunque la hipouricemia inicialmente no fue considerada como un trastorno bioquímico sin significación clínica, diferentes investigaciones han demostrado que la hipouricemia renal constituye un factor de riesgo de daño renal agudo causado por el ejercicio y de urolitiasis.[9]

Por lo tanto, para la prevención, la comprensión de la fisiopatología y el tratamiento de los trastornos de la regulación del ácido úrico (hiperuricemia o hipouricemia) resulta de interés para el médico el dominio de los mecanismos implicados en su homeostasis. Luego esta revisión tiene como objetivo describir el metabolismo y las funciones del ácido úrico.

Metodología:

Se realizó una investigación tipo revisión documental, del paradigma cualitativo, y nivel investigativo exploratorio. Para identificar los documentos que se revisarían fue consultada la base bibliográfica PubMed/Medline, Scielo y Ebsco, Elsevier. Fue diseñada una estrategia de búsqueda que se basó fundamentalmente en el uso de palabras clave, a la que se le añadió filtros para restringir sus resultados, de acuerdo con las herramientas que brindan estos motores de búsqueda.

La estrategia de búsqueda se basó fundamentalmente en el uso de palabras clave listadas en el MeSH (del inglés Medical Subject Headings), incluidas en su versión en español en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): *ácido úrico, metabolismo, funciones y transporte*. Estas se combinaron con los operadores booleanos "AND" y "OR". Los filtros, o límites activados incluidos, fueron: cualquier tipo de artículo con texto completo disponible, en idioma

inglés o español y publicado entre enero de 2021 y enero de 2025. Excepcionalmente se tuvo en consideración otros artículos no incluidos en el período de búsqueda, pero contenían información básica.

Los artículos fueron analizados y se excluyeron los que la información que proveían estaba duplicada, no se trataba exactamente del tema, o se consideró que no brindaban datos relevantes. Se obtuvieron 95 artículos, circunscribiéndose el estudio a 52 que enfocaron estas temáticas con un enfoque actualizado.

Resultados, discusión y análisis:

1. **Características físico-químicas del ácido úrico**

   El ácido úrico es un compuesto orgánico con una estructura heterocíclica producto de la degradación de purinas (adenina y guanina).[10-12] Sus características físico-químicas son:

   - Fórmula molecular: $C_5H_4N_4O_3$
   - Masa molecular de 168 Da
   - Aspecto de polvo o cristales blancos
   - Peso molar: 68.11 g/mol
   - Punto de fusión: mayor de 300 ºC
   - Solubilidad en agua a 20 ºC: 60 mg/L
   - A ph fisiológico es un ácido débil con un pK de 5.8.
   - Existe fundamentalmente como urato (sal). Cuando la concentración sanguínea se incrementa se forman cristales denominados urato monosódico, forma en que se depositan en los tejidos (figura 1).

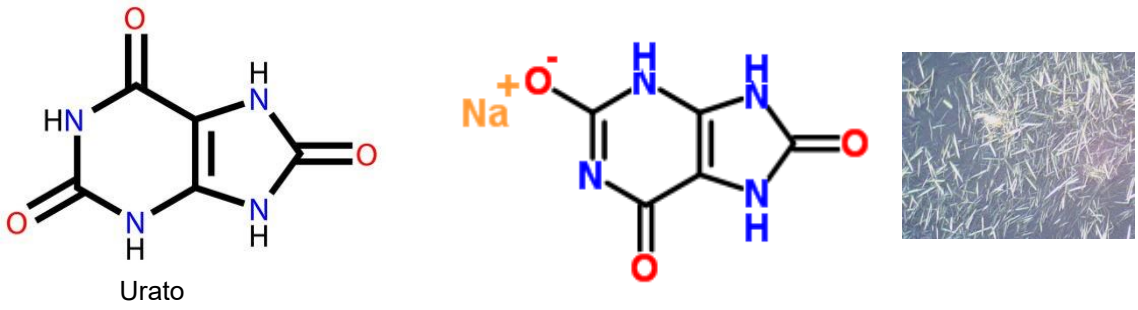

Figura 1. Fórmula estructural del ácido úrico
Tomado de: https://depositphotoscom/1723045, www.chemsrc.com y www.biodieta.net

2. Síntesis

La vía final de degradación de purinas (figura 1) en humanos es facilitada por la enzima limitante de velocidad xantina oxidorreductasa (XOR, un homodímero de aproximadamente 300 kDa).[10-12] La XOR tiene dos formas interconvertibles como xantina deshidrogenasa (XDH) y xantina oxidasa (XO), ambas formas catalizan la conversión de hipoxantina a xantina y xantina a ácido úrico.[10] XDH utiliza preferentemente NAD+ y produce el compuesto estable NADH, mientras que XO utiliza O_2 y produce el anión superóxido (O2•-) y peróxido de hidrógeno (H2O2) al catabolizar las purinas.[10]

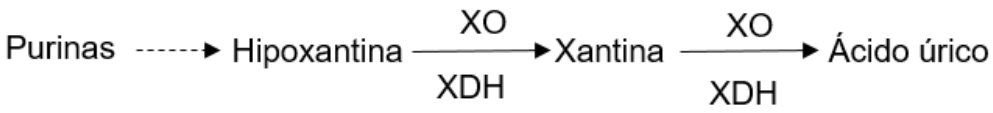

Figura 1. Síntesis de ácido úrico
Fuente: elaboración propia

El hígado, el intestino delgado y los riñones expresan en gran medida enzimas clave implicadas en la síntesis de ácido úrico.[13,14] Por lo tanto, la mayor parte del ácido úrico se produce principalmente en el hígado y, en menor medida, en el intestino delgado y los riñones, como producto final del metabolismo exógeno y endógeno de las purinas.[10,14] El contenido de urato en la dieta humana es muy bajo.[10] Sin embargo, algunos alimentos pueden aumentar la producción de ácido úrico, como por ejemplo, los mariscos y vísceras,[15] los alimentos ricos en glutamato (probablemente debido a la conversión de glutamato a glutamina en el hígado y el intestino, donde actúa como donante de nitrógeno durante la síntesis de ácido úrico),[16] alimentos ricos en ARN, por ejemplo, la levadura y la cerveza que contienen levadura de cerveza,[17] y la fructosa o el alcohol (su metabolismo hepático consume ATP y genera AMP, y el AMP ingresa a la vía de degradación de nucleótidos de purina, lo que lleva a un aumento de los niveles de urato sérico),[10] y la activación del metabolismo de las purinas.[18]

La fructosa endógena en el hígado y los riñones aumenta mediante la activación de la aldosa reductasa tras la ingesta de dietas ricas en glucosa o sal, o tras una isquemia renal aguda. Por lo tanto, el metabolismo de la fructosa provoca un aumento de la producción de ácido úrico.[19] El ácido úrico también puede generarse durante el estrés térmico y la deshidratación,

y a partir de la degradación del ARN y el ADN inducida por el recambio celular.[11,16,20,21] Por lo tanto, para modular la producción de ácido úrico se deben considerar tres órganos: el hígado, el intestino delgado y los riñones.

3. Degradación

Los niveles circulantes de ácido úrico (en forma ionizada, como urato) en ratones, ratas, conejos y cerdos son relativamente bajos debido a la presencia de urato oxidasa (uricasa), una enzima en el hígado (u ocasionalmente en el riñón) que degrada el ácido úrico a 5-hidroxiisourato y, finalmente, a la alantoína soluble en agua. [22,23] Sin embargo, varias especies, como las aves, la mayoría de los reptiles, los humanos, algunos primates superiores (chimpancés, gorilas, orangutanes y gibones) y ciertos monos del Nuevo Mundo, carecen de la uricasa funcional; por lo tanto, el urato es el producto final de la vía del metabolismo de las purinas.

El urato puede ser excretado por el hígado (en la bilis) o pasar a través de la circulación y ser excretado por los riñones (en la orina, alrededor de 2/3) o los intestinos (alrededor de 1/3) donde el ácido úrico es degradado a xantina y ácidos grasos de cadena corta por bacterias uricolíticas (figura 2). Se ha considerado que la pérdida de uricasa y el aumento del ácido úrico podrían ser un mecanismo para adaptarse gradualmente a los principales cambios biológicos durante la evolución.[22-25]

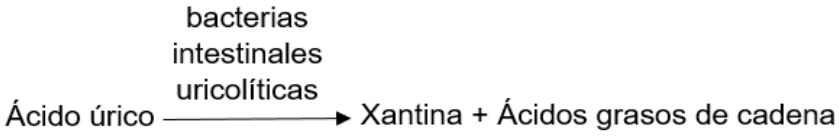

Figura 2. Degradación del de ácido úrico
Fuente: elaboración propia

4. Transporte renal

El urato circula fundamentalmente en forma libre debido a su poca afinidad por las proteínas plasmáticas, por lo tanto, es filtrado sin dificultad en los glomérulos. Como resultado de la reabsorción y secreción se excreta el 10% del urato filtrado.

En el segmento S1 del túbulo proximal entre el 90 y 98 % del ácido úrico filtrado se reabsorbe.[22,26-28] En este transporte participan:

- En la membrana apical
  - Transportador de urato 1: TU1
  - Transportadores de aniones orgánicos: TAO4 y TAO10
  - Transportador de glucosa: GLUT9b
- En la membrana basal
  - Transportador de glucosa: GLUT9a

En el túbulo proximal distal[28,29] ocurre la secreción mediante los siguientes transportadores:

- En la membrana basolateral:
  - transportadores de aniones orgánicos: TAO 1, TAO2, TAO3
  - transportador de dicarboxilato dependiente de sodio: SLC13A3
- En la membrana apical:
  - Cotransportador de fosfato sodio dependiente: TPN1 y TPN4
  - Proteína de la subfamilia G de los transportadores ABC (ATP binding cassette): ABCG2 y ABCG4

Anzai et al. propusieron el complejo molecular transportador de urato como un modelo de transporte de urato en la membrana apical de los túbulos proximales renales.[30,31] Los transportadores secretores y absortivos apicales, como NPT1, NPT4, OAT4, URAT1, SLC5A8 y SLC5A12, están anclados por proteínas de andamiaje intracelulares, como PDZK1, y constituyen un complejo molecular en la membrana apical, actuando como una unidad funcional del "transportoma de urato". Según este modelo, la excreción y reabsorción de ácido úrico renal debe evaluarse no solo desde el punto de vista de un único transportador como URAT1, sino también desde una unidad funcional compuesta de proteínas transportadoras y proteínas de andamiaje.[31]

5. Transporte hepático

GLUT9 también se expresa en la membrana basolateral de los hepatocitos y contribuye significativamente al eflujo sinusoidal de ácido úrico hacia la sangre, mientras que el ABCMRP4 contribuye con una mínima excreción hacia la bilis.[33]

6. Transporte intestinal

La secreción de ácido úrico es mediada por transportadores ABCG2, ABCG4 y GLUT9 en el borde apical del enterocito.[33] Existen evidencias indirectas de que otros transportadores estén involucrados, por ejemplo: el transportador de monocarboxilato (TMC9), el cotransportador de fosfato dependiente de sodio (TPN4), y el transportador de ácidos orgánicos (TAO10).

Como resultado del balance entre la producción y excreción de ácido úrico en un adulto sano su concentración sanguínea en la mujer es de 1.5 a 6.0 mg/dL (142-310 µmol/L) y en el hombre de 2.5-7.0 mg/dL (202-416 µmol/L).[1]

7. Funciones

El urato o ácido úrico puede tener múltiples funciones fisiológicas, incluyendo los efectos beneficiosos como antioxidante, proxidante, proinflamatorio, la regulación del óxido nítrico, efectos antienvejecimiento, el mantenimiento de la presión arterial durante la ingesta baja de sal y la modulación de la inmunidad.

7.1 Función antioxidante

Durante la síntesis de ácido úrico se producen especies reactivas de oxígeno (ERO) como aniones superóxido y peróxido de hidrógeno. Entre los mecanismos implicados

- Actúa como un poderoso agente reductor al donar electrones que neutralizan radicales de oxígeno y moléculas de peroxinitrito y.[36-40]
- Inhibe la reacción en cadena oxidativa mediante la captura y neutralización de los radicales libres con la formación de compuestos intermedios estables que impiden la transmisión de la reacción oxidativa. Además, el ácido úrico se une a iones de hierro libre y forma un complejo que actúa como quelante.
- Inhibe la degradación del óxido nítrico por los radicales libres, favorece la vasodilatación y por lo tanto tiene implicaciones sobre la función vascular y la regulación de la presión arterial.[41]
- La hipouricemia se asocia a enfermedades neurológicas, entre ellas las neurodegenerativas, lo que sugiere su efecto neuroprotector.[42]

7.2 Función proxidante

Cuando la concentración de ácido úrico se eleva actúa como proxidante. Algunos estudios han demostrado que, en las células musculares lisas, las endoteliales, los adipocitos, los hepatocitos, los islotes pancreáticos y las renales se activa la NADPH oxidasa, enzima importante en la generación de especies reactivas de oxígeno.[43] En ciertas células esta enzima puede trasladarse hacia las mitocondrias y exacerbar el estrés oxidativo.[44]

7.3 Función proinflamatoria

Estudios han indicado que los cristales de ácido úrico interactúan con receptores Toll-like específicamente TLR-2, TLR-4 y la MyD88 localizados en los macrófagos y otras células. La interacción mediante vías de transducción de señal que activan el NF-kB.[45] Este factor de determina la transcripción de varias proteínas asociadas a la inflamación como la pro-interleuquina-1 (pro-IL-1). Por otra parte, la activación del complejo inflamatorio TLR4-NLRP3, complejo multiproteico que juega un papel importante en la iniciación de la respuesta inmune, a través de la síntesis de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina-1β (IL-1β) e interleuquina-18 (IL-18).[46]

7.4 Regulación de óxido nítrico

Los efectos sobre el óxido nítrico dependen de la concentración de ácido úrico. La hiperuricemia disminuye la expresión de la sintetasa del óxido nítrico endotelial debido a la activación del estrés oxidativo, la inflamación y la producción de IL-6 y TNF-α que afectan la función endotelial.[47] Sin embargo cuando la concentración de ácido úrico es normal, su efecto antioxidante neutraliza el peroxinitrito, compuesto formado por la reacción entre el óxido nítrico y los radicales superóxido.[48]

7.5 Efectos antienvejecimiento

Están mediados por su efecto sobre la proliferación celular a través de los factores de crecimiento EGF/EGFR. Además, regula la expresión de proteínas que participan en el ciclo celular tales como: D1, p-Rb, Ki67 y CDK4.[49]

7.6 Mantenimiento de la presión arterial

La hiperuricemia moderada en ratas con baja ingestión de sodio incrementa la presión arterial en parte mediada por activación del sistema renina-angiotensina. Además, produce sensibilidad a la sal debido a cambios en los vasos preglomerulares que incluye: proliferación de las células

musculares lisas, con activación de proteínas quinasas activadas por mitógenos y la estimulación de cicloxigenasa 2 y del factor de crecimiento plaquetario.[50]

7.7 Modulación de la inmunidad

Los cristales de urato monosódico activan los receptores de reconocimiento (PRRs) como TLRs, NOD-like y el inflamasoma.[51,52] La activación de estos receptores inicia una cascada de señalización inflamatoria que produce citoquinas y quimiocinas proinfamatorias. Esto determina una quimiotaxis positiva de neutrófilos y macrófagos que durante la fagocitosis de los cristales de ácido úrico liberan varios mediadores inflamatorios (interleuquina-1ß y especies reactivas de oxígeno) que activan la inflamación y amplifican la respuesta local inflamatoria.[52] La inflamación inducida por ácido úrico recluta y activa los efectores de las células T.[22,51]

Reflexiones finales y/o conclusiones:

El ácido úrico es una molécula con un metabolismo no complejo que depende de la xantina oxidasa y de enzimas uricolíticas presentes en las bacterias intestinales. La modulación fundamentalmente del transporte renal abre otras perspectivas para el ensayo de fármacos en el tratamiento de la hiperuricemia. A la luz de los conocimientos actuales debe considerarse sus efectos beneficiosos sobre el funcionamiento de los sistemas, siempre que exista un balance entre la producción y excreción; de ahí la importancia del mantenimiento de su concentración dentro de los límites fisiológicos.

Referencias:

1. Keenan R. The biology of urate. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2020; 50: S2-S10. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.007
2. Prabhakar AP, López A. Uric acid and cardiovascular diseases: a reappraisal. Postgrad Med. 2024;136(6):615-623. doi: 10.1080/00325481.2024.2377952.
3. Hao Y, Li, Cao H, Chen Y, Lei Y, Zhang M et al. Uricase and Horseradish Peroxidase Hybrid CaHPO(4) Nanoflower Integrated with Transcutaneous Patches for Treatment of Hyperuricemia. J. BioMed. Nanotechnol. 2019;15 (5):951–965. doi: 10.1166/jbn.2019.2752
4. Singh G, Lingala B, Mithal A. Gout and hyperuricaemia in the USA: prevalence and trends. Rheumatol. 2029;58 (12):2177–2180. doi: 10.1093/rheumatology/kez196

5. Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. Am. J. Transl. Res. 2020; 12(7):3167–3181.
6. Sharma, G., Dubey, A., Nolkha, N. & Singh, J. A. Hyperuricemia, urate-lowering therapy, and kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2021;13, 1759720X2110166. doi.10.1177/1759720X211016661.
7. Yu, Y. et al. Assessing the health risk of hyperuricemia in participants with persistent organic pollutants exposure - a systematic review and meta-analysis. Ecotoxicol. Environ. Saf. 2023; 251:114525. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114525.
8. Gu, T. et al. A systematic review and meta-analysis of the hyperuricemia risk from certain metals. Clin. Rheumatol. 2022; 41, 3641–3660. doi.10.1007/s10067-022-06362-1.
9. Ishikawa I. Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise in patients with or without renal hypouricemia. World J Nephrol. 2023; 12(3):56–65. doi: 10.5527/wjn.v12.i3.56.
10. Jung SW, Kim SM, Kim YG, Lee SH, Moon JY. Uric acid and inflammation in kidney disease Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2020; 318(6): F1327-F1340. doi: 10.1152/ajprenal.00272.2019.
11. Furuhashi M. New insights into purine metabolism in metabolic diseases: role of xanthine oxidoreductase activity. Am. J. Phys. Endocrinol. Metab. 2020; 319(5): E827-E834. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00378.2020
12. Nambu H, Takada S, Maekawa S, Matsumoto J, Kakutani N, Furihata T, et al. Inhibition of xanthine oxidase in the acute phase of myocardial infarction prevents skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance. Cardiovasc. Res. 2021; 117(3):805-819. https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa127
13. Choi HK, McCormick N. Beyond joint pain, could each gout flare lead to heart attack? Nat. Rev. Rheumatol. 2022; 18(11): 619-620. https://doi.org/10.1038/s41584-022-00844-x
14. Estiverne C, Mandal AK, Mount DB. Molecular pathophysiology of uric acid homeostasis. Semin. Nephrol. 2020; 40(6): 535-549.https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2020.12.006

15. Aihemaitijiang S, Zhang Y, Zhang L, Yan J, Ye C, Halimulati M et al. The Association between Purine-Rich Food Intake and Hyperuricemia: A Cross-Sectional Study in Chinese Adult Residents. Nutrients. 2020; 12(12):3835. doi: 10.3390/nu12123835.
16. 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; 33: 583-594. https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa044
17. So MW, Lim DH, Kim SH, Lee S. Dietary and nutritional factor associated with hyperuricemia: The seventh Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Asia Pac J Clin Nutr. 2020: 29(3):609-617. doi. 10.6133/apjcn.202009_29(3).0021.
18. Lubawy M, Formanowicz D. High-Fructose Diet-Induced Hyperuricemia Accompanying Metabolic Syndrome-Mechanisms and Dietary Therapy Proposals. Int J Environ Res Public Health. 2023; 20(4):3596. doi. 10.3390/ijerph20043596.
19. Andrés A, Orlicky DJ, Kuwabara M, Cicerchi C, Pedler M, Petrash MJ et al. Endogenous Fructose Production and Metabolism Drive Metabolic Dysregulation and Liver Disease in Mice with Hereditary Fructose Intolerante. Nutrients. 2023;15(20):4376. doi. 10.3390/nu15204376.
20. Santra G. Heat Stress Nephropathy: An Emerging Epidemic of Global Warning. J Assoc Physicians India. 2024; 72(10):110. doi.10.59556/japi.72.0686.
21. Sasai F, Roncal C, Rogers K, Sato Y, Brown JM, Glaser J et al. Climate change and nephrology. Nephrol Dial Transplant. 2023; 38(1):41-48. doi. 10.1093/ndt/gfab258.
22. Joosten LAB, T.O. Crisan P, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system, Nat. Rev. Rheumatol. 2020;16 (2):75–86. doi. 10.1038/s41584-019-0334-3.
23. Y. Yu, N. Zhang, X. Dong, N. Fan, L. Wang, Y. Xu, H. Chen, W. Duan, Uricase-deficient rat is generated with CRISPR/Cas9 technique, PeerJ 8 (2020) e8971.
24. Méndez EO, Martínez GA. Uric acid extrarenal excretion: the gut microbiome as an evident yet understated factor in gout development. Rheumatol In. 2022;42(3):403-412. doi. 10.1007/s00296-021-05007-x.
25. Halperin VL. Woodward OM. Urate transport in health and disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2021; 35(4):101717. doi: 10.1016/j.berh.2021.101717.

26. Fujita K, Zhu Q, Arakawa H, Shirasaka Y, Tamai I. Potentiation of the Uricosuric Effect of Dotinurad by Trans-Inhibition of the Uric Acid Reabsortive Transort 1. Drug Metb Dispos. 2023;51(11):1527-1535. Doi: 10.1124/dmd.123.001412.
27. Cachau R, Shahsavari S, Cho SK. The in-silico evaluation of important GLUT9 residue for uric acid transport based on renal hypouricemia type 2. Chem Biol Interact. 2023;373: 110378. doi. 10.1016/j.cbi.2023.110378.
28. Chung S, Kim GH. Urate Transporters in the Kidney: What Clinicians Need to Know. Electrolite Blood Press. 2021;19(1):1-9. doi. 1000.5049/EBP.2021.19.1.1.
29. Vávra J, Pavelcová K, Masínová J, Hasíová L, Bubeníková E, Urbanová A et al. Examining the Association of Rare Allelic Variants in Urate Transporters SLC22A11, SLC22A13, AND SLC17A1 with Hyperuricemia and Gout. Dis Markers. 2024; 2024: 5930566. doi. 101155/2024/5930566.
30. Anzai N, Endou H. Drug discovery for hyperuricemia, Expert Opin. Drug Discov. 2007;2(9): 1251–1261. doi. 10.1517/17460441.2.9.1251.
31. N. Anzai N, Jutabha P, Amonpatumrat-Takahashi S, Sakurai H. Recent advances in renal urate transport: characterization of candidate transporters indicated by genome-wide association studies, Clin. Exp. Nephrol. 2012;16(1): 89–95. doi. 10.1007/s10157-011-0532-z.
32. Wada S, Matsunaga N, Tamai I. Mathematical modeling analysis of hepatic uric acid disposition using human sandwich-cultured hepatocytes, Drug Metab. Pharmacokinet. 2020; 35(5):432–440. doi: 10.1016/j.dmp.2020.06.006.
33. Adomako E, Moe O. Uric acid transport, transporters, and their pharmacological targeting. Acta Physiologica. 2023; 238:e13980. https://doi.org/10.1111/apha.13980
34. Xu X, Li C, Zhou P, Jiang T. Uric acid transporters hiding in the intestine. *Pharm Biol*. 2016;54(12):3151-3155. doi:10.1080/13880209.2016.1195847
35. Du L, Zong Y, Li H,2, Wang Q, Xie L, Yang B et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy. Signal Transduction and Targeted Therapy 2024; 9:212. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01916-y
36. Wang Q, Wen X, Kong J. Recent Progress on Uric Acid Detection: A Review. Crit. Rev. Anal. 2020; Chem. 50(4): 359–375. doi. 10.1080/10408347.2019.1637711.

37. Kartau M, Kartau J, Pohja M, Verkkoniemi-Ahola A. Plasma antioxidant potential measured by total radical trapping antioxidant parameter in a cohort of multiple sclerosis patients. Brain Behav. 2024; 14(1): e3377. doi: 10.1002/brb3.3377.
38. Wen S, Arakawa H, Tamai I. Uric acid in health and disease: From physiological functions to pathogenic mechanisms. Pharmacol. Ther. 2024; 256, 108615. doi: 10.1016/j.pharmthera.2024.108615.
39. Nuccio A et al. The contribution of mitochondria to age-related skeletal muscle wasting: A sex-specific perspective. Life Sci. 2024; 336:122324. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122324.
40. Zhong J et al. Serum uric acid and prognosis of ischemic stroke: Cohort study, meta-analysis and Mendelian randomization study. 2024; Eur. Stroke J. 9(1): 235–243. doi: 10.1177/23969873231209620.
41. Agnoletti D, Cicero AFG, Borghi C. The Impact of Uric.Acid and Hyperuricemia on Cardiovascular and Renal Systems. Cardiol. Clin. 2021;39(3): 365–376. doi: 10-1016/j.ccl.2021.04.009.
42. Otani N, Hoshiyama E, Ouchi M, Takekawa H, Suzui K. Uric. Acid and neurological disease: narrative review. Front Neurol. 2023; 14: 1164756. doi: 10.3389/fneur.2023.1164756.
43. Zamudio-Cuevas Y. et al. Anti-inflammatory and Antioxidant Effect of Poly-gallic Acid (PGAL) in an In Vitro Model of Synovitis Induced by Monosodium Urate Crystals. Inflammation. 2022; 45(5): 2066–2077. doi: 10.1007/s10753-022-01676-3.
44. Cáceres L, Paz ML, Garcés M, Calabro V, Magnani ND, Martinefski M. et al. NADPH oxidase and mitochondria are relevant sources of superoxide anion in the oxinflamatory response to macrophages exposed to airborne particulate matter. Ecotoxicol Environ Saf. 2020; 205:111186. doi: 10.1016/j.eoenv.2020.111186.
45. Chen, Y. et al. Catalpol ameliorates fructose-induced renal inflammation by inhibiting TLR4/MyD88 signaling and uric acid reabsorption. Eur. J. Pharmacol. 2024; 967:176356. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176356.
46. Wu, M. et al. Uric acid is independently associated with interleukin-1β levels intear fluid of hyperuricemia and gout patients. Immun. Inflamm. Dis. 2023; 11(3): e805. doi: 10.1002/iid3.805.

47. Ciarambino T, Crispino P, Giordano M. Hyperuricemia and Endothelial Function: Is It a Simple Association or Do Gender Differences Play a Role in This Binomial? Biomedicines. 2022; 10(12): 3067. doi: 10.3390/biomedicines10123067.
48. Waheed Y, Yang F, Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. Korean J. Intern. Med. 2021;36(6): 1281–1293. doi: 10.3904/kjim.2020.340.
49. Li, Y., Zhao, L. & Qi, W. Uric acid, as a double-edged sword, affects the activity of epidermal growth factor (EGF) on human umbilical vein endothelial cells by regulating aging process. Bioengineered. 2022; 13: 3877–3895.
50. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H. et al. Uric Acid, Hominoid Evolution, and the Pathogenesis of Salt-Sensitivity Hypertension. 2002; 40:355-360. doi: 10.1161/01.HYP.0000028589.66335.
51. Franco-Trepat, E. et al. Amitriptyline blocks innate immune responses mediated by toll-like receptor 4 and IL-1 receptor: Preclinical and clinical evidence in osteoarthritis and gout. Br. J. Pharmacol. 2022; 179(2): 270–286. doi: 10.1111/bph.15707.
52. Harrison D. et al. Discovery and Optimization of Triazolopyrimidinone Derivatives as Selective NLRP3 Inflammasome Inhibitors. ACS Med. Chem. Lett. 2022; 13(8):1321–1328. doi: 10-1021/acsmedchemlett.2c00242.