

WIDYA BIOLOGI

ASAM URAT MENGINDUKSI RESPON INFLAMASI PROLIFERASI VSCM DAN DISFUNGSI SEL ENDOTEL.I Made Sumarya^{1*}, I Wayan Suanda²¹Program Studi Biologi FTIS Universitas Hindu Indonesia²Pendidikan Biologi FKIP Universitas PGRI Mahadewa Indonesia

*Email: sumaryaimade@gmail.com

ABSTRAK

Kadar asam urat yang tinggi merupakan faktor etiologi utama dari gout dan patofisiologi jaringan pembuluh darah. Beberapa penelitian menjelaskan bahwa asam urat dapat menginduksi inflamasi dengan aktivasi sistem imun dan mengubah karakteristik VSMC dan sel endotel, untuk memberi kecenderungan terjadinya proliferasi VSCM dan disfungsi sel endotel (ECD). Asam urat berperan sebagai sinyal berbahaya yang dapat memicu aktivasi NLRP3-implamasom dengan merangsang Toll-like receptor jalur 2/4-Myd88 selanjutnya diaktifkan oleh pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) atau damage-associated molecular patterns (DAMPs) untuk membentuk IL-1 β dan IL-18 sebagai sitokin proinflamasi melalui jalur aktivasi NF- κ B. IL-1 β melalui reseptornya (IL-1R) pada sel, dan bersama dengan faktor kemotaktik lain, berfungsi sebagai sinyal untuk menarik neutrofil dan sel-sel imun lainnya, sehingga memunculkan respon inflamasi. Konsentrasi asam urat yang tinggi menginduksi proliferasi VSMC dengan penyerapan kedalam VSMC melalui transporter anion organik (OAT) merangsang pembentukan monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), inflamasi dan meningkatkan siklooksigenase 2 (COX-2) untuk membentuk tromboksan, melalui pengaktifan nuclear transcription factor (NF- κ B), dan mitogen activated protein kinase (MAPKs) dan pembentukan platelet-derived growth factor (PDGF). Konsentrasi asam urat yang tinggi menginduksi disfungsi sel endotel melalui pembentukan ROS dengan menginduksi berbagai kaskade pensinyalan dan faktor transkripsi NF- κ B, AP-1 menyebabkan ekspresi VCAM-1 dan ICAM-1 dan oksidasi lipid, protein dan DNA membentuk peroksidasi lipid, protein dan fragmentasi DNA. Simpulan asam urat menginduksi respon inflamasi proliferasi VSMC dan disfungsi sel endotel dengan aktivasi sistem imun dan mengubah karakteristik VSMC dan sel endotel, melalui pembentukan ROS aktivasi NLRP3-implamasom NF- κ B, MAPKs dan pembentukan MCP-1, COX2 serta PDGF.

Kata Kunci : Asam Urat, Inflamasi, Proliferasi VSMC dan Disfungsi Endotel.

ABSTRACT

High uric acid levels are a major etiological factor of gout and vascular tissue pathophysiology. Several studies have shown that uric acid can induce inflammation by activating the immune system and changing the characteristics of VSMC and endothelial cells, to give a tendency for VSCM proliferation and endothelial cell dysfunction (ECD). Uric acid acts as a dangerous signal that can trigger the activation of NLRP3-implasosome by stimulating the Toll-like receptor pathway 2/4-Myd88 which is then activated by pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) or damage-associated molecular patterns (DAMPs) to form IL-1 β and IL-18 as a proinflammatory cytokine

WIDYA BIOLOGI

through the NF-KB activation pathway. IL-1 β through its receptor (IL-1R) on cells, and together with other chemotactic factors, serves as a signal to attract neutrophils and other immune cells, thereby eliciting an inflammatory response. High uric acid concentration induces VSMC proliferation by absorption into VSMC via organic anion transporter (OAT) stimulates the formation of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), inflammation and increases cyclooxygenase 2 (COX-2) to form thromboxane, through activation of nuclear transcription factor (NF-KB), and mitogen activated protein kinase (MAPKs) and the formation of platelet-derived growth factor (PDGF). High uric acid concentration induces endothelial cell dysfunction through ROS formation by inducing various signaling cascades and transcription factors NF-KB, AP-1 causing expression of VCAM-1 and ICAM-1 and oxidation of lipids, proteins and DNA to form lipid peroxidation, protein and fragmentation. DNA. In conclusion, uric acid induces an inflammatory response to VSMC proliferation and endothelial cell dysfunction by activating the immune system and changing the characteristics of VSMC and endothelial cells, through the formation of ROS activation of NLRP3-inflamasom NF-KB, MAPKs and the formation of MCP-1, COX2 and PDGF.

Keywords: *Uric Acid, Inflammation, VSMC Proliferation and Endothelial Dysfunction.*

PENDAHULUAN

Asam urat merupakan hasil akhir dari degradasi senyawa purin baik yang berasal dari eksogen maupun endogen melalui hipoxantin dan xantin yang dikatalisiskan oleh enzim xantin oksidase (XO) (Noriyoshi *et al.*, 2012). Sepertiga dari total pool normal asam urat dieksekresi melalui saluran empedu yang kemudian didegradasi oleh uricase bakteri usus. Sisanya dikeluarkan oleh ginjal setelah difiltrasi di glomerulus. Konsentrasi asam urat yang tinggi (hiperurisemia) biasanya terjadi ketika ginjal tidak dapat menyeimbangkan kadar asam urat akibat dari ekskresi asam urat yang lambat (Li *et al.*, 2019)

Hiperurisemia merupakan suatu keadaan di mana kadar asam urat dalam darah, melebihi kadar normal yaitu melebihi 7 mg/dL (420 μ M) pada pria dan 6 mg/dL (360 μ M) pada wanita (Feig *et al.*, 2008). Hiperurisemia sejak lama telah ditetapkan sebagai faktor etiologi utama pada gout yang bersamaan dengan keadaan inflamasi yang dipicu oleh deposisi kristal urat pada persendian. Disamping itu juga menunjukkan akibat patofisiologi tambahan yang menyebabkan inflamasi jaringan terutama jaringan dinding pembuluh darah (Gliozzi *et al.*, 2020).

Selama dua dekade terakhir, beberapa penelitian eksperimental telah memperluas pengetahuan tentang efek

WIDYA BIOLOGI

biologis asam urat di luar perannya dalam gout. Secara khusus disimpulkan bahwa asam urat dapat menginduksi aktivasi sistem imun dan mengubah karakteristik sel endotel, dan sel otot polos pembuluh darah (VSMC), menuju keadaan proinflamasi dan profibrotic (Jung et al 2018). Asam urat juga dilaporkan dapat mengaktifkan *Nod-like receptor protein 3* (NLRP3)-implamasom dan merubah sel otot polos (VSCM)(Li *et al.*, 2019). So and Thorens, (2010) mengungkapkan bahwa hiperurisemia memang dapat memberikan efek vaskular secara langsung, dan berdasarkan data yang ada hiperurisemia dapat memberi kecenderungan untuk menyebabkan terjadinya disfungsi sel endotel (ECD) dan proliferasi sel-sel otot polos (VSCM).

Peningkatan asam urat dalam plasma berkaitan dengan terjadinya inflamasi, proliferasi sel-sel otot polos dan disfungsi sel edotel vaskular, akan tetapi mekanismanya masih belum difahami secara jelas. Oleh karena itu dalam tinjauan ini akan mengkaji mekanisma ketiga hal tersebut berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan akhir-akhir ini.

PEMBAHASAN

Asam Urat Menginduksi Respon Imflamasi

Di antara gangguan yang terkait dengan peningkatan kadar asam urat, gout merupakan yang paling representatif dan terkenal. Ciri-ciri dari gout meliputi nyeri sendi yang menyerang tungkai, yang disebabkan oleh *reduced* kristal asam urat di persendian. Meskipun gejala serangan gout merupakan ciri khas respons inflamasi akut, seperti yang ditunjukkan dengan adanya pembengkakan, panas, kemerahan, dan nyeri, akan tetapi ada banyak gangguan dengan peradangan ringan namun kronis yang sangat mungkin terkait dengan metabolisme asam urat. Dalam hal ini, radikal bebas superoksida yang dihasilkan oleh XO merupakan pemain kunci yang menyebabkan proses inflamasi kronis yang akhirnya mengakibatkan gangguan fungsi organ (Kushiyama *et al.*, 2016).

Respon imflamasi akut oleh gout, beberapa penelitian menjelaskan bahwa implamasom berperan dalam proses respon imun, sebagai sistim pertahanan terhadap serangan berbagai penyakit. Metabolit yang berlebihan seperti ATP atau kristal monosodium urat (MUC) ditegaspan terlibat dalam aktivasi implamasom dan respon

WIDYA BIOLOGI

implamasi yang terkait dengan berbagai penyakit seperti gout, aterosklerosis dan NASH. Implamasom-NLRP3 yang terdiri dari 3 komponen utama yaitu *Nod-like receptor 3* (NLRP3), *apoptosis associated speck-like protein containing a CARD* (ASC) dan *caspase-1*, mematangkan baik IL-1 dan IL-18 dengan langkah-langkah mekanisme sebagai berikut. Ligan *Toll-like receptor* (TLR) seperti lipopolisakarida (LPS) mengaktifkan jalur NF- κ B meningkatkan regulasi transkripsi konsentrasi interleukin termasuk pro-IL-1 β dan pro-IL-18. Selanjutnya kompleks implamasom diaktifkan oleh *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) atau *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) untuk membelah pro-IL-1 β dan pro-IL-18, membentuk IL-1 β dan IL-18. MUC juga dilaporkan berperan sebagai sinyal berbahaya yang dapat memicu aktivasi implamasom dengan merangsang Toll-like receptor jalur 2/4-Myd88 dan meningkatkan konsentrasi transkripsi pro-IL-1 β melalui jalur NF- κ B. Disamping itu MUC juga menginduksi aktivasi implamasom, yang didorong oleh penurunan konsentrasi potasium dalam sel dan pembentukan ROS. Peningkatan pembentukan ROS

dalam sel dimediasi oleh pelepasan tioredoxin-interacting protein (TXNIP) dari tioredoxin sehingga memungkinkan TXNIP untuk bergabung dengan NLRP3 menyebabkan aktivasi NLRP3-implamasom (Kushiyama *et al.*, 2016). Setelah aktivasi, NLRP3 mengalami perubahan konformasi bersamaan dengan oligomerisasi reseptor untuk mengikat ligan. Dalam hal ini, oligomerisasi reseptor mengarah ke perekrutan ASC, adaptor implamasom yang terdiri dari C-terminal CARD dan N-terminal PYD, mendorong pembentukan filamen ASC-PYD. Kemudian, homotipik CARD berinteraksi satu sama lain, merekrut bentuk imatur dari inflammasome efektor caspase-1. Pada filamen ASC, oligomerisasi pro-caspase-1 menyebabkan pematangan caspase-1. Caspase-1 yang terbelah pada gilirannya membentuk heterotetramer aktif, yang pada akhirnya menghasilkan bentuk matang dari sitokin inflamasi IL-1 β dan IL-18 (Li *et al.*, 2019). Sitokin inflamasi IL-1 β melalui reseptornya (IL-1R) pada sel, dan bersama dengan faktor kemotaktik lain, berfungsi sebagai mercusuar untuk menarik neutrofil dan sel-sel imun lainnya, sehingga

WIDYA BIOLOGI

memunculkan respon inflamasi terhadap cedera jaringan (Shi, 2010).

IL-1 β adalah sitokin inflamasi kunci yang merupakan mediator utama respon inflamasi dan meningkatkan regulasi kemokin proinflamasi IL-18 (Cullen *et al.*, 2015). Kristal asam urat juga dapat merusak membrane sel tanpa mengenal suatu reseptor sel yang menyebabkan terjadinya akumulasi sitokin inflamasi (Wen *et al.*, 2012). Penelitian terakhir juga menemukan bahwa asam urat menginduksi aktivasi NLRP3 yang menyebabkan peningkatan marker inflamasi seperti ekspresi IL-1 β dan IL-18 dalam VSMCs. IL-1 β berperan penting dengan aksi sebagai mediator awal dari inflamasi (Li *et al.*, 2019).

Pada inflamasi ringan kronis enzim xantin oksidase (XO) memainkan peran penting, dimana dalam jalur metabolisme asam urat, XO mengoksidasi hipoksantin yang berasal dari metabolit hasil degradasi asam nukleat menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat menghasilkan ROS khususnya superoksida. Superoksida yang diproduksi oleh XO merupakan pembawa pesan penting yang dapat menginduksi inflamasi dan transduksi

sinyal, yang mengarah ke kerusakan jaringan dengan mengatur siklooksigenase-2 dalam sistem inflamasi, meningkatkan Egr-1 mRNA dan protein, serta fosforilasi ERK1/2 (Kushiyama *et al.*, 2016).

Asam Urat Menginduksi Proliferasi VSMC

Asam urat telah dilaporkan dapat mengaktifkan Nod-like receptor protein 3 (NLRP3)-inflammasom dan merubah sel otot polos vaskular (VSMC). Akan tetapi potensi mekanisme yang mendasari hubungan antara asam urat dengan aktivasi NLRP3-inflammasom dan perubahan VSMC masih belum difahami dengan baik (Li *et al.*, 2019).

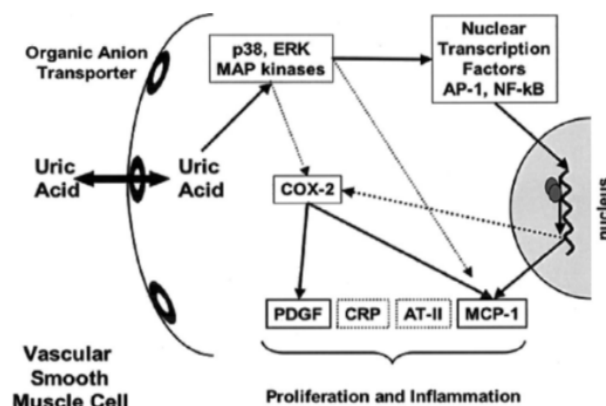
Asam urat terlarut menginduksi proliferasi *vascular smooth muscle cells* (VSMC) dimana pada kondisi konsentrasi asam urat yang tinggi asam urat akan diserap kedalam VSMC melalui transporter anion organik (OAT) merangsang pembentukan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), inflamasi dan meningkatkan siklooksigenase 2 (COX-2) untuk membentuk tromboksan, melalui pengaktifan *nuclear transcription factor* (NF- κ B), dan *mitogen activated protein kinase* (MAPKs) (Johnson *et al.*, 2003;

WIDYA BIOLOGI

So and Thorens, 2010) serta pembentukan platelet-derived growth factor (PDGF) (Kang *et al.*, 2005). Hal ini didukung oleh hasil eksperimen Kanellis *et al.*, (2003) yang menemukan bahwa asam urat dapat menginduksi jalur inflamasi dalam VSMCs tikus secara *in vitro* dengan

mengaktifkan p 38 MAPK, NF- κ B, dan AP-1 serta meningkatkan ekspresi COX-2 dan MCP-1.

Penyerapan asam urat kedalam VSMC merangsang proliferasi dan inflamasi dapat dilihat pada gambar 1 berikut :



Gambar 1. Asam Urat Memediasi Proinflamasi dan Efek Proliferasi VSMC (Kanellis and Kang, 2005)

Penelitian Li *et al.*, (2019) menjelaskan bahwa peningkatan asam urat mendorong proliferasi VSMC yang selanjutnya merangsang peningkatan konsentrasi protein α -aktin otot polos (α -SMA). Protein α -SMA biasanya digunakan sebagai marker pembentukan myofibroblast. Asam urat menginduksi ekspresi peningkatan protein α -SMA mengaktifkan jalur NLRP3 implamasom, namun bagaimana konsentrasi protein α -SMA dikendalikan oleh NLRP3 baik secara *in vitro* maupun *in vivo* masih

blum jelas. Disimpulkan bahwa asam urat mendorong proliferasi VSMC melalui aktivasi NLRP3 imflamasom, yang dapat memodulasi sitokin inflamasi dalam VSMC yang dirangsang dengan asam urat.

Asam Urat Menginduksi Disfungsi Sel Endotel

Sel endotel vascular tidak hanya berfungsi sebagai sel dinding vascular saja tapi memiliki peran aktif melalui berbagai mediator dalam keseimbangan

WIDYA BIOLOGI

haemostasis dan fibrinolisis, mengatur tonus dan permeabilitas pembuluh darah, serta sintesis *growth factors*. Sel endotel juga mensekresi agen vasoaktif seperti vasodilator NO, prostasiklin dan EDHF, dan vasokonstriktor endotelin-1, AngII dan tromboksan A₂ (Chong *et al.*, 2003; Higashi *et al.*, 2009).

Berbagai rangsangan akan menyebabkan sel endotel akan mengeluarkan berbagai molekul biologi aktif seperti NO, endotelin, faktor jaringan dan lain sebagainya. Konsentrasi asam urat yang tinggi (hiperurisemia) memberikan efek yang negative terhadap sel endotel dengan merangsang pelepasan radikal bebas atau stress oksidatif (Kutzing and Firestein, 2008). Stress oksidatif merupakan salah satu mekanisme utama yang menyebabkan terjadinya disfungsi sel endotel (Babal *et al.*, 2006). Dimana stress oksidatif menginduksi berbagai kaskade pensinyalan dan faktor transkripsi sensitif redoks seperti NF- κ B, AP-1 menyebabkan ekspresi gen redok seperti VCAM-1 dan ICAM-1. ROS yang berlebihan terutama radikal bebas, mengoksidasi berbagai molekul seperti lipid, protein dan DNA membentuk peroksidasi lipid, protein dan fragmentasi

DNA mengakibatkan kerusakan VSCMs dan sel endotel (Higashi *et al.*, 2009).

Proses patologi sel endotel secara langsung dipengaruhi oleh stress oksidatif, meningkatnya inhibitor sintesis NO endogen, inflamasi, meningkatnya adipositokin dan meningkatnya pelepasan aldosteron, atau berkurangnya tetrahidro-biopterin (Hirata, *et al.*, 2010; Radenković *et al.*, 2013). Akhirnya disfungsi endotel juga dicirikan oleh peningkatan produksi faktor kontraksi asal endotel (EDCF) meliputi: angiotensin II, endotelin, anion superoksida, dan prostaglandin asal siklooksigenase (Versari *et al.*, 2009; Radenković *et al.*, 2013).

Penelitian eksperimental inkubasi *vascular smooth muscle cells* (VSMC) dengan urat, menyebabkan proliferasi VSMC, produksi angiotensin II dan meningkatkan marker stress oksidatif. Efek ini dapat dikembalikan dengan menambahkan kaptopril atau losartan. Hal ini menunjukkan bahwa ketidaknormalan endotel disebabkan oleh serum urat yang dimediasi oleh sistim rennin-angiotensin (Corry *et al.*, 2008; Gaffo and Saag, 2012). Di samping itu ketidaknormalan hemodinamik yang ditemukan dalam tikus hiperurisemia telah dapat dikembalikan dengan memberikan

WIDYA BIOLOGI

pembersih (*scavenger*) superoksida, sehingga mendukung hubungan antara tingginya kadar asam urat dengan kerusakan yang disebabkan oleh stres oksidatif (Sanchez-Lozada, *et al.*, 2008; Gaffo and Saag, 2012). Schwartz *et al.*, (2011) juga melakukan penelitian dengan menggunakan model tikus yang dibuat hiperurisemia, menyimpulkan bahwa hiperurisemia melemahkan transport arginin aorta menyebabkan penurunan aktivitas eNOS dan meningkatkan akumulasi peroksinitrit. Data ini mendukung gagasan bahwa asam urat benar-benar merupakan agen aktif dalam patogenesis disfungsi endotel (Schwartz *et al.*, 2011).

SIMPULAN

Simpulan asam urat menginduksi respon inflamasi proliferasi VSMC dan disfungsi sel endotel dengan aktivasi sistem imun dan mengubah karakteristik VSMC dan sel endotel, melalui pembentukan ROS aktivasi NLRP3-inflamasom NF- κ B, MAPKs dan pembentukan MCP-1, COX2 serta PDGF.

Daftar Pustaka

- Babal, P., Kristova, V., Cerna, A., Janega, P., Pechanova, O., Danihel, L., Andriantsitohaina, R. 2006. Red Wine Polyphenols Prevent Endothelial Damage Induced by CCl₄ Administration. *Physiol Res* 55:245-251.
- Chong, A.Y., Blann, A.D. and Lip, G.Y.H. 2003. Assessment of Endothelial Damage and Dysfunction: Observations in Relation to Heart Failure. *Q J Med* 96:253-267.
- Corry, D.B., Eslami, P., Yamamoto, K., Nyby, M.D., Makino, H., Tuck, M.L. 2008. Uric Acid Stimulates Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Oxidative Stress Via the Vascular Renin-angiotensin System. *J Hypertens* 26(2):269-75.
- Cullen, S.P., Kearney, C.J., Clancy, D.M., Martin, S.J. 2015. Diverse activators of the NLRP3 inflammasome promote IL-1 β secretion by triggering necrosis. *Cell Rep* 11(10):1535-1548.
- Feig, D.I., Mazzali, M., Kang, D.H., Nakagawa, T., Price, K., Kannelis, J., and Johnson, R.J. 2006. Serum Uric Acid: a Risk Faktor and a Target for Treatment ?. *J Am Soc Nephrol* 17:S67-S73.
- Gaffo, A.L. and Saag, K.G. 2012. Drug Treatment of Hyperuricemia to Prevent Cardiovascular Outcomes. *Am J Cardiovasc Drugs* 12(1):1-6.
- Giozzi, M., Malara, N., Muscoli, S., Mollace, V. 2016. The treatment of hyperuricemia. *International Journal of Cardiology* 213: 23-27.
- Higashi, Y., Noma, K., Yoshizumi, M., Kihara, Y. 2009. Endothelial Function and Oxidative Stress in

WIDYA BIOLOGI

- Cardiovascular Disease. *Circ J* 73:411-418.
- Hirata, Y., Nagata, D., Suzuki, E., Nishimatsu, H., Suzuki, J.I., and Nagai, R. 2010. Diagnosis and Treatment of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Disease: a review. *International Heart Journal* 51(1):1-6.
- Johnson, R.J., Kang, D.H., Feig, D., Kivlighn, S., Kanelis, J., Watanabe, S., Tuttle, K.R., Iturbe, B.R., Acosta, J.H., Mazzali, M. 2003. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and renal Disease? *Hypertension* 41:1183-1190.
- Jung, S.W., Kim, S.M., Kim, Y.G., Lee, S.H., and Moon, J.Y. 2020. Uric acid and inflammation in kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 318(6): F1327-F1340.
- Kanellis, J. and Kang, D.H. 2005. Uric Acid as a Mediator of Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Vascular Disease. *Semin Nephrol* 25(1):39-42.
- Kanellis, J., Watanabe, S., Li, J.H., Kang, D.H., Li, P., Nakagawa, T., Wamsley, A., Sheikh-Hamad, D., Lan, H.Y., Feng, L., Johnson, R.J. 2003. Uric Acid Stimulates MCP-1 Production in Vascular Smooth Muscle Cells Via MAPK and COX-2. *Hypertension* 41:1287-1293.
- Kang, D.H., Park, S.K., Lee, I.K. and Johnson, R.J. 2005. Uric Acid-induced C-reactive Protein Expression: Implication on Cell Proliferation and Nitric Oxide Production of Human Vascular Cell. *J Am Soc Nephrol* 16:3553-3562.
- Kushiyama, A., Nakatsu, Y., Matsunaga, Y., Yamamotoya, T., Mori, K., Ueda, K., Inoue, Y., Sakoda, H., Fujishiro, M., Ono, H., and Asano T. 2016. Role of Uric Acid Metabolism-Related Inflammation in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome Components Such as Atherosclerosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators of Inflammation* Volume 2016, Article ID 8603164, 15 pages.
- Li, H., Horke, S., and Forstermann, U.F. 2013. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention. *Trends in Pharmacological Sciences* 34(6):313-319.
- Li, H., Qian, F., Liu, H., Zhang, Z. 2019. Elevated Uric Acid Levels Promote Vascular Smooth Muscle Cells (VSMC) Proliferation via an Nod-Like Receptor Protein 3 (NLRP3)-Inflammasome-Dependent Mechanism. *Med Sci Monit* 25: 8457-8464.
- Noriyoshi, M., Ken-ichi, N., Takayoshi, M., Kouhei, K., Kenji, S., Isao, K. 2012. The Inhibition of Uric Acid Formation Catalyzed by Xanthine Oxidase Properties of Alkyl Caffeates and Cardol. *Journal of Food Research* 1(3):257-262.
- Radenković, M., Stojanović, M., Potpara, T., and Prostran, M. 2013. Therapeutic Approach in the Improvement of Endothelial

WIDYA BIOLOGI

- Dysfunction: The Current State of the Art. *BioMed Research International*. Vol 2013 Article ID 252158, 12 pages.
- Sanchez-Lozada, L.G., Tapia, E., Santamaria, J., Casado, C.A., Soto, V., Nepomuceno, T., Iturbe, B.R., Jhonson, R.J., Acosta, J.H. 2005. Mild Hyperuricemia Induces Vasoconstriction and Maintains Glomerular Hypertension in Normal and Remnant Kidney Rats. *Kidney Int* 67(1):237-247.
- Schwartz, I.F., Grupper, A., Chernichovski, T., Grupper, A., Hillel, O., Engel, A., Schwartz, D. 2011. Hyperuricemia Attenuates Aortic Nitric Oxide Generation, through Inhibition of Arginine Transport, in Rats. *J Vasc Res* 48:252-260.
- Shi, Y. 2010. Caught Red-handed: Uric Acid is an Agent of Inflammation. *Journal of Clinical Investigation* 120(6):1809-1811.
- So, A. and Thorens, B. 2010. Uric Acid Transport and Disease. *Journal of Clinical Investigation* 120(6):1791-1799.
- Versari, D., Daghini, E., Viridis, A., Ghiadoni, L., and Taddei, S. 2009. Endothelium-dependent Contractions and Endothelial Dysfunction in Human Hypertension. *British Journal of Pharmacology*. 157(4):527–536.
- Wen, H., Ting, J.P., O'Neill, L.A. A role for the NLRP3 inflammasome in metabolic diseases – did Warburg miss inflammation? *Nat Immunol* 13(4):352–57.
- Zhou, Y., Zhao, M., Pu, Z., Xu, G., Li, X. 2018. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia Analysis based on asymptomatic young patients with primary hyperuricemia. *Medicine* 97:49
-