



# 高尿酸血症合併 2 型糖尿病患者における キサンチン酸化還元酵素阻害薬の 腎機能低下に対する改善効果

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健／斎藤三代子／道口佐多子／大淵健介／加藤 誠

## Xanthine Oxidoreductase Inhibitors Improve a Decline in Renal Function in Patients with Type 2 Diabetic Kidney Disease and Hyperuricemia: A 5-year Retrospective Analysis

Takeshi OSONOI / Miyoko SAITO / Satako DOUGUCHI / Kensuke OFUCHI / Makoto KATO

Naka Kinen Clinic

### 抄録

**背景：**高尿酸血症は腎機能障害のリスク因子であり、キサンチン酸化還元酵素（XOR）阻害薬の腎保護効果が報告されている。一方、2型糖尿病患者における高尿酸血症と腎機能に関する報告は限定的である。本研究では高尿酸血症合併2型糖尿病患者を対象に、推算糸球体濾過量（eGFR）の年次変化の指標であるeGFR slopeを用いて、日常診療下におけるXOR阻害薬の腎機能に及ぼす長期有効性を後方視的に検討した。

**方法：**2009年1月～2019年12月までに当院を受診し、XOR阻害薬を1年以上継続投与され、eGFRを測定した2型糖尿病患者計372名を対象とした。主要評価項目のeGFR slopeは投与前最大2年、投与後最大5年間の各時点におけるeGFRの測定値をプロットして1次近似式を算出し、その直線の傾きslopeを1年あたりの変化量とし、投与前後で比較検討した。また、各種パラメータに及ぼす影響は、XOR阻害薬投与前1年間と投与後1年間の平均値で比較検討し、薬剤使用状況（糖尿病治療薬およびXOR阻害薬）も調査した。

**結果：**対象患者のXOR阻害薬の投与期間（平均±標準偏差）は $3.8 \pm 1.9$ 年であった。ベースラインのeGFR slope ( $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$ )は $-4.1 \pm 6.4$ であり、投与後では $-1.7 \pm 4.3$ と有意な改善が認められた。この効果はeGFRのベースライン値が $60 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 未満の腎機能障害患者で顕著であり、XOR阻害薬間（フェブキソスタット、アロプリノール、トピロキシスタット）の効力に差異はみられなかった。また投与前後1年間の平均値の比較において、血清尿酸は有意に減少し、拡張期血圧は有意な増加が認められたが、HbA1c、Body mass index、尿中アルブミン/クレアチニン比、収縮期血圧および心拍数はいずれも有意な変化を示さなかった。また、本対象患者において、SGLT2阻害薬およびGLP-1受容体作動薬の処方率はベースライン時で2.2%および11.3%であった。

**結論：**高尿酸血症合併2型糖尿病患者において、XOR阻害薬は血糖・体重管理に影響を及ぼさずに、安定した尿酸低下効果を示すとともに、eGFR slopeの改善効果を有した。2型糖尿病患者へのXOR阻害薬の長期投与は腎機能への有益な効果を有する可能性が示唆された。

**Key words：**キサンチンオキシダーゼ阻害薬、腎機能障害、eGFR slope、高尿酸血症、2型糖尿病

## 緒 言

2型糖尿病は腎疾患の発症および進展のリスク因子であり、2型糖尿病に起因する末期腎疾患と診断される患者の数は世界中で増加の一途をたどっている<sup>1)</sup>。糖尿病性腎臓病の病態進展は複雑であり、近年、アルブミン尿を認めず腎機能低下をきたした糖尿病患者の割合が増加している<sup>2)3)</sup>。2型糖尿病患者の腎疾患治療は、従来よりアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)またはアンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)が推奨され、最近では、新しいクラスの糖尿病治療薬であるナトリウム-グルコース共輸送体2(SGLT2)阻害薬やglucagon-like peptide-1(GLP-1)受容体作動薬が、糖尿病性腎臓病の進展阻害作用を有することが示されている<sup>4)5)</sup>。

いくつかの前向き研究により、高尿酸血症は、非糖尿病および2型糖尿病患者の両方で、心血管イベントおよび死亡のリスク増加と関連していることが示唆されている<sup>6)7)</sup>。一方、高尿酸血症と腎有害転帰との関係については、2型糖尿病患者のデータは限られている。2型糖尿病患者の5年間の観察研究において、高尿酸血症がCKDの増加と強く関連しているという疫学的報告<sup>8)</sup>やARBのロサルタン投与による2型糖尿病性腎症患者への腎保護効果を検討したRENAAL試験の事後解析において、ロサルタンにより血清尿酸レベルが0.5 mg/dL減少するごとに腎臓の有害転帰リスクを6%減少させたとの報告がある<sup>9)</sup>。このように、血清尿酸が2型糖尿病患者の腎疾患進展のリスク因子である可能性が示唆される。

抗高尿酸血症治療した慢性腎臓病患者(CKD)は、血清尿酸レベルの低下とともに推定糸球体濾過率(eGFR)の改善または維持を示す。現在、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版において、腎機能低下を抑制する目的に尿酸降下薬を用いることが条件つきで推奨されている<sup>10)</sup>。特に尿酸生成阻害薬であるキサンチン酸化還元酵素(XOR)阻害薬は、CKDを合併した高尿酸血症患者において、腎機能低下の抑制効果が報告されている<sup>11)12)</sup>。一方、2型糖尿病患者を対象としてXOR阻害薬フェブキソスタットを6カ月間投与した観察研究では、eGFRの安定化が示されたが<sup>13)</sup>、長期観察期間での

影響を検討した研究はほとんどない。

そこで、本研究では高尿酸血症合併2型糖尿病患者において、XOR阻害薬の長期投与でのeGFR slopeに対する効果をCKD重症度分類のGFR区分別の解析も含めて検討し、また同時に測定した各パラメータに対する影響も検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象および調査期間

2009年1月～2019年12月までに当クリニックを受診し、高尿酸血症と診断され、XOR阻害薬を1年以上継続投与し、投与前後1年以上でeGFRの測定をしていた2型糖尿病患者を後ろ向きに解析した。対象患者数は372例であり、無症候性高尿酸血症患者が大半を占めた。

なお、本研究実施に先立って、研究実施計画書は那珂記念クリニック臨床研究審査委員会で、科学的、倫理的に審査され、承認された。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」(世界医師会)および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省)を遵守して実施した。

### 2. 調査項目

性別、年齢、血清尿酸、HbA1c、body mass index(BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、eGFR、尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)、処方薬(糖尿病治療薬、ACE阻害薬/ARB、XOR阻害薬)。なお、尿は随時尿を用いた。

### 3. 評価項目

主要評価項目のeGFR slopeは投与前最大2年、投与後最大5年間のそれぞれ各時点におけるeGFRの測定値をプロットして1次近似式を算出し、その直線の傾きslopeを1年あたりの変化量として表示し、投与前後で比較検討した。副次評価項目として、eGFR slopeのGFR区分別およびXOR阻害薬別の層別解析、XOR阻害薬投与前後1年間の各パラメータ(尿酸、HbA1c、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、UACR)の平均値の比較検討を行った。

また、糖尿病性腎臓病(DKD)患者の散布図はCKD重症度分類を基に、eGFRを縦軸に、UACRを横軸として各患者のXOR阻害薬投与前のデータをプロットした。

UACRは対象患者の中でXOR阻害薬開始12カ

表1 患者背景

項目	全患者	腎機能障害患者 (eGFR < 60)
例数 (男 / 女)	372 (304 / 68)	243 (189 / 54)
年齢, 歳	65.5 ± 12.7	70.0 ± 10.4
血清尿酸, mg/dL	8.2 ± 0.8	8.2 ± 0.9
HbA1c, %	6.7 ± 0.8	6.7 ± 0.8
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.7 ± 3.9	23.9 ± 3.1
収縮期血圧, mmHg	132.8 ± 17.1	132.9 ± 18.5
拡張期血圧, mmHg	77.7 ± 12.8	75.0 ± 12.5
心拍数, beats/min	82.7 ± 13.4	81.2 ± 13.4
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	53.7 ± 18.1	43.5 ± 11.1
アルブミン尿, mg/gCr	31.5 <sup>#</sup> (4.6-217.6)	43.3 <sup>##</sup> (5.7-327.2)

数値は平均値 ± SD or 平均値 (95%信頼区間), <sup>#</sup>: 322例, <sup>##</sup>: 199例

表2 XOR阻害薬投与前後での各パラメータの変化

パラメータ	例数	全患者		
		投与前1年間	投与後1年間	P値
血清尿酸, mg/dL	372	7.4 ± 0.6	5.9 ± 0.8	< 0.01
HbA1c, %	369	6.8 ± 0.9	6.8 ± 0.8	0.13
BMI, kg/m <sup>2</sup>	372	24.8 ± 3.9	24.8 ± 3.9	0.40
収縮期血圧, mmHg	372	135.8 ± 13.5	136.4 ± 12.5	0.25
拡張期血圧, mmHg	372	78.9 ± 10.9	79.8 ± 10.8	< 0.01
心拍数, beats/min	371	82.2 ± 12.5	82.5 ± 12.6	0.33

数値は平均値 ± SD

投与前後の比較は paired Student's t-test を実施した。

月以前および開始12カ月以後にUACRを測定している患者を評価した。なお、UACRは対数変換値を解析した。

#### 4. 統計解析

数値は平均値 ± 標準偏差 (SD) または平均値および95%信頼区間で示した。有効性評価において、同一患者の投与前後での比較は対応のあるt検定を行い、3群間の比較は一元配置分散分析後 Turkeyの多重比較検定を行い、いずれも有意水準0.05未満を統計学的有意とした。

## 結 果

### 1. 患者背景

高尿酸血症合併2型糖尿病患者372例およびその中で腎機能障害 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) を有した患者243例において、それぞれの患者背景を表1に示した。対象患者全体では、平均年齢

は65.5歳、血清尿酸は8.2 mg/dL、HbA1cは6.7%、BMIは24.7 kg/m<sup>2</sup>であり、腎機能障害患者では高齢 (70歳) で、やや痩せ型 (23.9 kg/m<sup>2</sup>) の傾向にあったが、血清尿酸とHbA1cは同程度であった。また、当院の2型糖尿病の男女比 (男性: 約65%)<sup>3)</sup> よりも男性の比率が81.7%と高かった。

XOR阻害薬投与直前の糖尿病治療薬の内訳は、α-グルコシダーゼ阻害薬: 70.2%、ビグアノイド: 51.6%、DPP-4阻害薬: 39.2%、インスリン: 16.7%、GLP-1受容体作動薬: 11.3%、チアゾリジン薬: 3.0%、スルホニル尿素薬: 2.2%、SGLT2阻害薬: 2.2%、グリニド薬: 1.3%、処方無: 6.5%であった。ACE阻害薬/ARBの内訳は、ACE阻害薬の処方はなく、ARBが72.0%であった。また、処方されたXOR阻害薬の投与期間 (平均 ± 標準偏差) は3.8 ± 1.9年であり、その投与開始時の内訳は、フィブキソスタット: 201例、アロプリノー

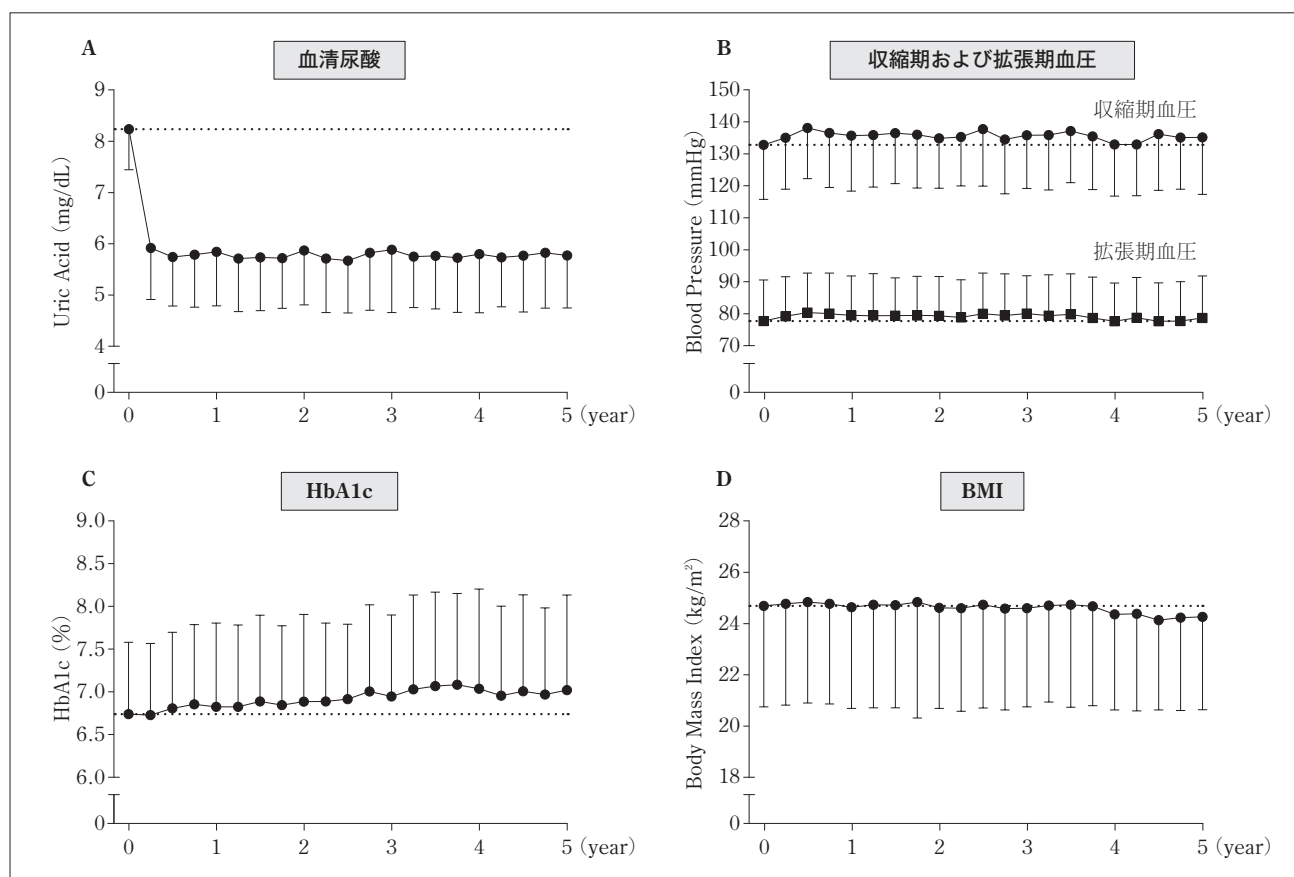


図1 各パラメータのXOR阻害薬投与後5年間までの推移

ル：102例，トピロキソスタット：69例であった。

## 2. XOR阻害薬投与前後1年間での各パラメータの変化および投与後5年間の推移

高尿酸血症合併2型糖尿病患者におけるXOR阻害薬投与前後1年間の平均値での各パラメータの変化を表2に示した。XOR阻害薬の投与前後で比較すると，全体では血清尿酸の有意な低下，および拡張期血圧の有意な増加が認められた。一方，HbA1c，BMI，収縮期血圧および心拍数はいずれも有意な変化を示さなかった。これらパラメータのXOR阻害薬投与後5年間までの推移を図1に示した。血清尿酸は投与3カ月以降から平均値6 mg/dL以下に減少し，その効力は投与期間中に安定して継続した(図1A)。HbA1cは徐々に7%へ収束する方向に推移した(図1C)。BMI，収縮期および拡張期血圧は投与期間中の大きな変動を示さなかった(それぞれ図1Bおよび図1D)。

## 3. XOR阻害薬投与前後でのeGFRの推移およびeGFR slopeの変化

高尿酸血症合併2型糖尿病患者において，CKD

重症度分類を基にeGFRを縦軸に，アルブミン尿を横軸として各個人のデータをプロットした患者散布図を図2Aに示した。正常腎機能患者でアルブミン尿を呈した患者は比較的少なかったが，腎機能障害患者(eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)の中で正常アルブミン尿を呈した患者は半数以上(52.7%)存在した。

高尿酸血症合併2型糖尿病患者におけるXOR阻害薬投与前後での対象患者全体の平均eGFRの推移を図2Bに，GFR区分別の推移を図2Cに示した。ベースラインのeGFR slope (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/年)は $-4.1 \pm 6.4$ であったが，XOR阻害薬投与後に $-1.7 \pm 4.3$ へ有意( $P < 0.01$ )に改善した。GFR区分別において，G2～5ではベースラインに比較して，XOR阻害薬投与後にeGFR減少推移が緩やかとなったが，G1ではそのような推移はみられなかった。さらに，XOR阻害薬投与前後のeGFRの平均値より予測したeGFR推移を図2Dに示した。XOR阻害薬投与前後のeGFR slopeの回帰直線からeGFR = 0 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>となる年を算

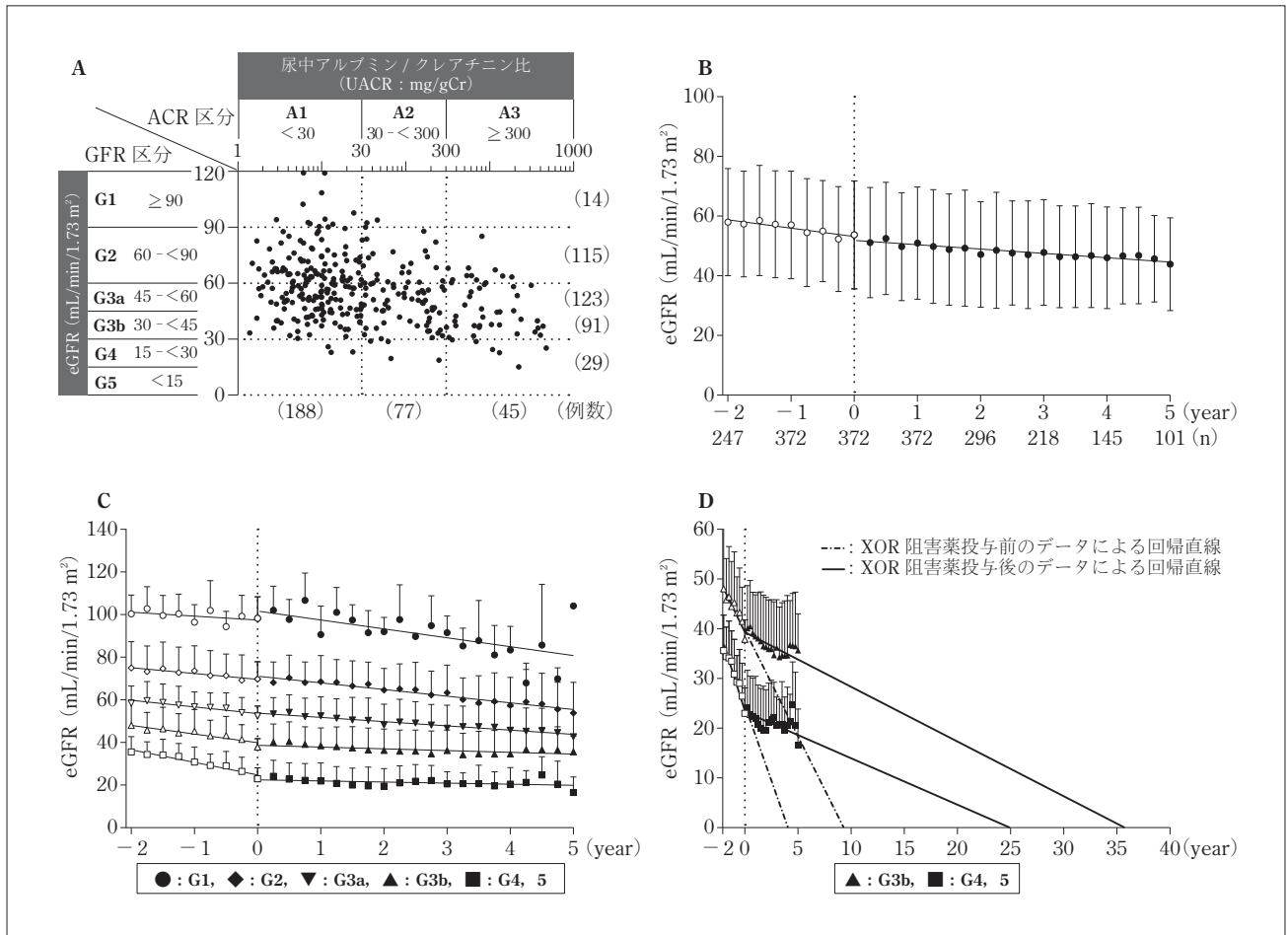


図2 CKD重症度分類での患者散布図 (A), XOR阻害薬投与前後での全症例のeGFR推移 (B), GFR区分別のeGFR推移 (C) およびG3bおよびG4, 5でのeGFR予測推移 (D)

出すると、G3bおよびG4, 5では、XOR阻害薬投与しなかった場合はそれぞれ9.3年および4.0年となり、XOR阻害薬投与した場合はそれぞれ35.7年および24.9年と大きく延長する結果が得られた。

XOR阻害薬投与前後でのGFR区分別のeGFR slopeの変化をそれぞれ図3A～Eに示した。G2～5ではベースラインに比較し、XOR阻害薬投与後にeGFR slopeの有意な改善を示したが、G1ではそのような作用はみられなかった。

腎機能障害患者におけるXOR阻害薬別のeGFR slopeに対する効果をそれぞれ図4A～4Cに示した。フェブキソスタット、アロプリノールおよびトピロキソスタットはそれぞれベースラインに比較し、eGFR slopeの有意な改善を示した。なお、eGFR slopeに対する効果に薬剤間の明らかな差異はなかった。一方、腎機能障害患者におけるXOR阻害薬投与前後1年間での平均尿酸レベルの変化量

(mg/dL)は、トピロキソスタット ( $-1.8 \pm 0.8$ )、フェブキソスタット ( $-1.6 \pm 0.9$ )、アロプリノール ( $-1.4 \pm 0.8$ )の順に大きかった (図4D)。

#### 4. XOR阻害薬投与前後でのUACRの推移およびACR区分別のUACRの変化

高尿酸血症合併2型糖尿病患者におけるXOR阻害薬投与前後でのUACRの推移およびACR区分別のUACRの変化をそれぞれ図5Aおよび5Bに示した。UACRはXOR阻害薬投与前後で大きな変動を示さなかった (図5A)。XOR阻害薬投与1年前後での平均UACR (95%信頼区間)は投与前: 33.2 (5.2-213.0) mg/gCrと投与後: 32.3 (5.1-202.3) mg/gCrで有意な変化を示さなかった。一方、ACR区分別ではA2 (30-300 mg/gCr)のUACRにおいて、XOR阻害薬投与により有意な低下効果が認められた (図5B)。

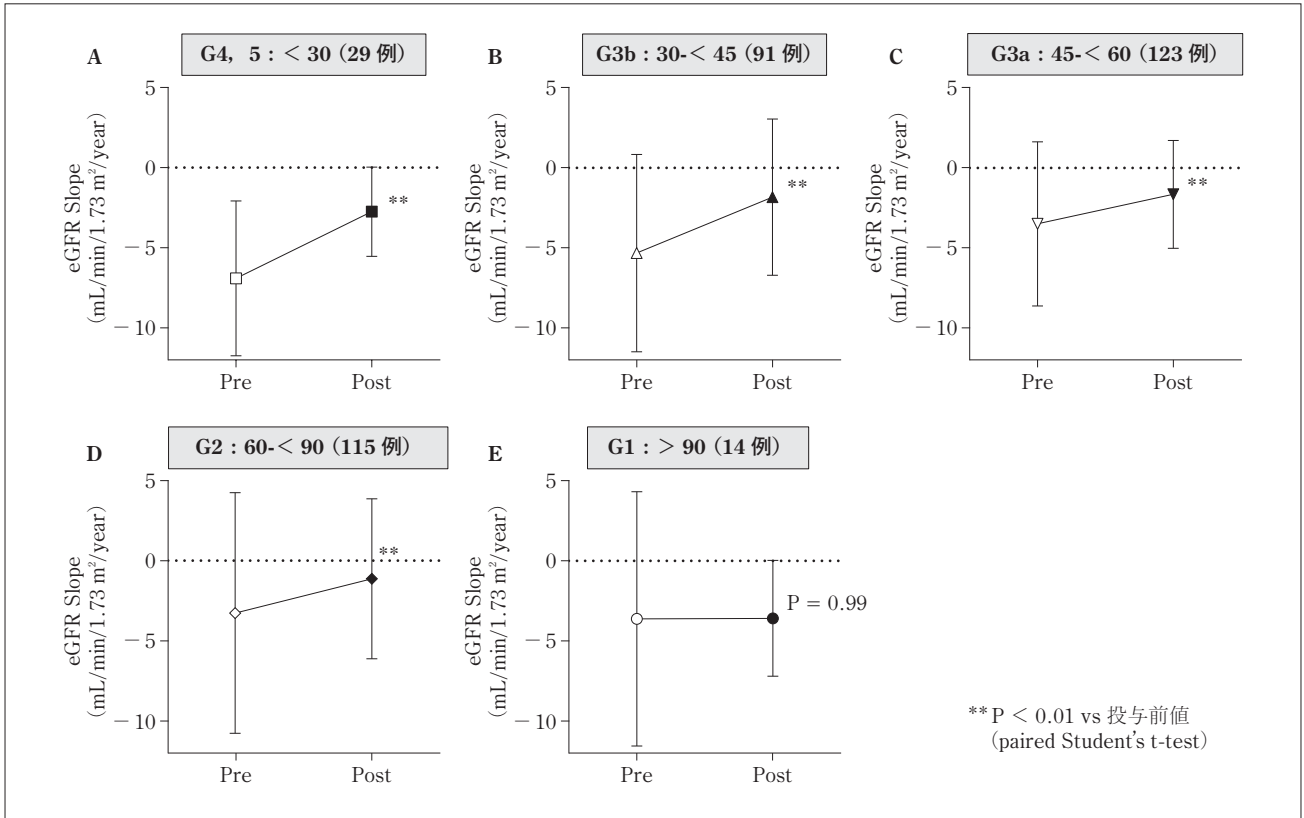


図3 XOR阻害薬投与前後でのGFR区分別eGFR slopeの変化

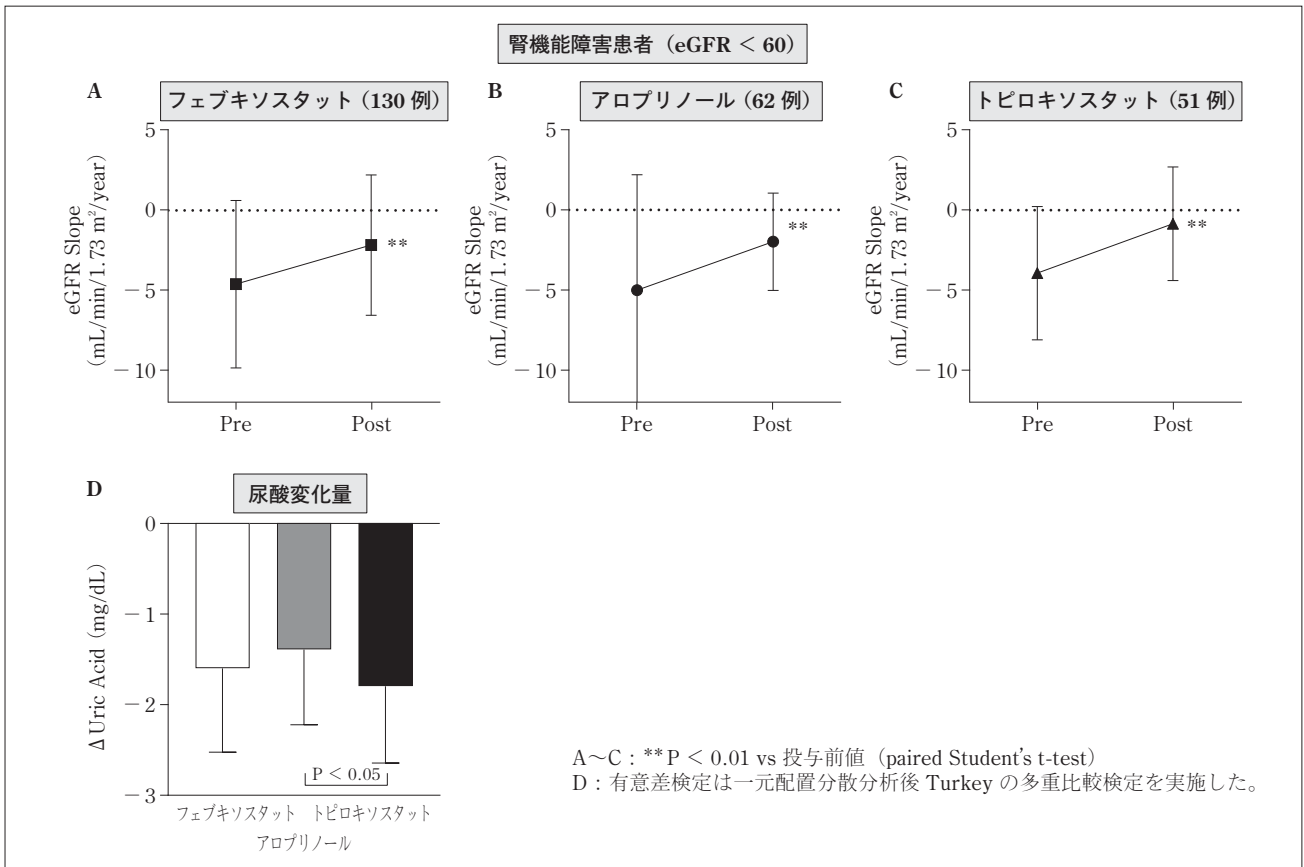


図4 腎機能障害患者 (eGFR < 60) における各 XOR 阻害薬投与前後の eGFR slope 変化 (A ~ C) および血清尿酸の変化量 (D)

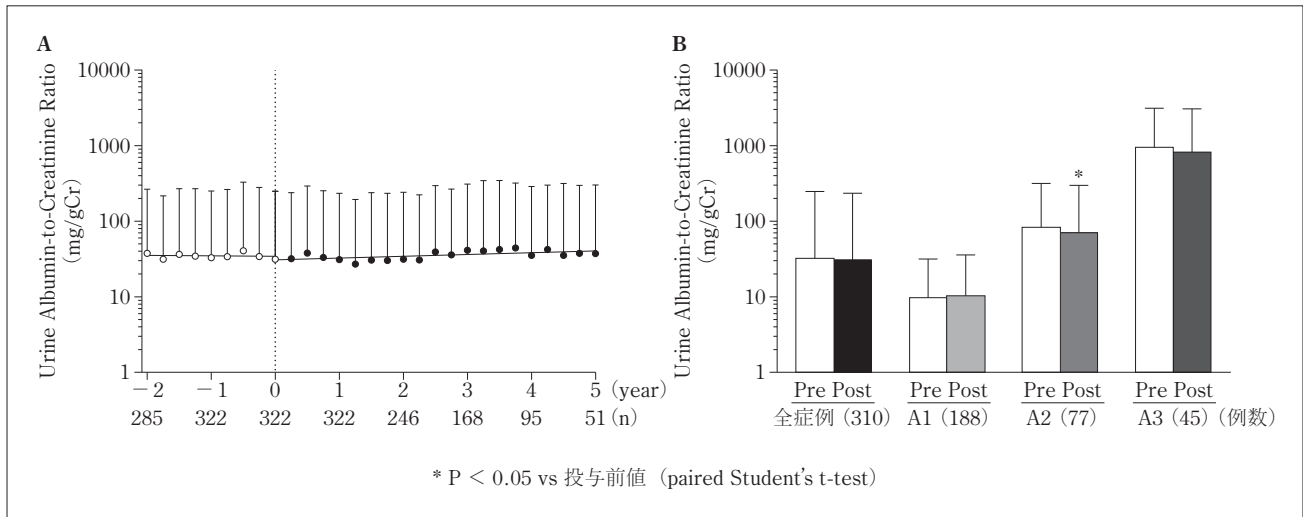


図5 XOR阻害薬投与前後での全症例のUACR推移 (A) およびACR区分別UACRの変化 (B)

### 考 察

本研究において、高尿酸血症合併2型糖尿病患者へのXOR阻害薬投与は血糖・体重管理に影響を示さずに、血清尿酸レベルを低下させ、eGFR slopeの改善を示した。これらの結果によりXOR阻害薬は日常診療下で2型糖尿病患者の腎保護効果を期待できる可能性が示唆された。

血清尿酸レベルの高値または増加は直接的にeGFRの低下に寄与している<sup>14)</sup>。XOR阻害薬はプリン代謝経路の最終段階の酵素を阻害して尿酸生成を抑制し、血清尿酸レベルを低下させる。尿酸による臓器障害の機序は内皮機能障害、局所レニン-アンジオテンシン系の活性化、酸化ストレスマーカーの増加、炎症性反応の亢進などが報告されている<sup>15)16)</sup>。一方、病態により傷害された組織などでは、キサンチンオキシダーゼ型(XO)へ形態変化をおこし、活性酸素を産生するため、XOR阻害薬は活性酸素産生を抑えることで腎臓を含む臓器保護効果を示す可能性が示唆されている<sup>17)</sup>。本研究において、XOR阻害薬がeGFR slopeの改善効果を示したことは、血清尿酸レベルの低下だけでなく酸化ストレスの軽減も関与する可能性が考えられた。しかしながら、酸化ストレスについては測定していないため、その関与は不明である。また、当院では尿酸排泄促進薬のベンズプロマロンも高尿酸血症治療薬として使用しているが、本研究の条件で使用している患者はいなかった。したがって、尿酸生成阻害薬と

尿酸排泄促進薬との効力の差異についても比較できなかった。これらの点についてはさらなる研究による解明が期待される。

今回使用したXOR阻害薬はアロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタットである。アロプリノールは腎排泄型であり、腎機能障害患者では排泄が遅延して高い血中濃度になる恐れがあるため、主に100 mg/日を投与した。XOR阻害薬のインタビューフォームから16週間投与時の血清尿酸値変化率で比較すると、薬効はフェブキソスタット(-43.0%)、トピロキソスタット(-36.6%)、アロプリノール(-34.3%)の順に強力であった。本研究では腎機能障害患者において、3剤を比較するとトピロキソスタットの尿酸低下作用が一番強力であった。ただし、各薬剤とも投与後1年間の平均血清尿酸レベルは治療目標の6 mg/dL以下であった。一方、eGFR slopeの改善作用にXOR阻害薬間の差異はみられなかった。XOR阻害薬の腎機能改善効果は尿酸レベルの変化量だけでなく、ベースラインあるいは治療時の尿酸レベルも関与している可能性、ならびに尿酸以外の機序が関連している可能性も考えられた。

今回観察されたXOR阻害薬の腎保護効果は、ARBが72%存在した条件下でも確認された。CKD患者へのレニン-アンジオテンシン系阻害薬の腎保護作用は多くの臨床試験が示すところであり、XOR阻害薬追加はさらに腎保護効果が上乘せされていると考えられた。一方で、大規模臨床試験にお

いて、腎保護効果が認められている糖尿病治療薬の SGLT2 阻害薬<sup>4)</sup> および GLP-1 受容体作動薬<sup>5)</sup> との併用はそれぞれ 2.2% および 11.3% と少なかったため、XOR 阻害薬の影響は確認できなかった。

本研究において、XOR 阻害薬は HbA1c, BMI および血圧・心拍数に対して大きな影響を及ぼさなかった。拡張期血圧は投与後増加したが、その理由は不明である。これらパラメータの抑制は腎機能改善に影響を及ぼす可能性が示唆されているが、XOR 阻害薬の eGFR slope 改善機序として関与していないことが明らかとなった。

尿中アルブミン排泄は腎障害進展のリスク因子であるが、今回、XOR 阻害薬の UACR の減少効果は早期腎症患者のみに僅かに認められた。尿中アルブミン排泄の進展は、尿酸レベルと関連していないという報告<sup>18)</sup> や最近、フェブキソスタットおよびトピロキソスタットの蛋白尿減少に影響を及ぼさなかったとの報告<sup>19)</sup> と一致したが、本研究は随時尿を用いているため、XOR 阻害薬の尿中アルブミン排泄に対する作用を確認するには、さらに精密な研究が必要と考えられた。

近年、尿中アルブミン排泄のない腎機能が低下した糖尿病患者の有病率<sup>23)</sup> や死亡率<sup>20)</sup> が増加している。そのため、これら患者集団の治療の重要性が注目されるようになってきた。本研究において、CKD 重症度分類を基本に対象患者の散布図を作成すると、腎機能障害患者の中で正常アルブミン尿を呈した患者は半数以上であった。したがって、XOR 阻害薬は DKD 患者全般的に腎機能改善効果を期待できると示唆された。

## ま と め

高尿酸血症合併 2 型糖尿病患者において、XOR 阻害薬の長期投与は血糖・体重管理に影響を示さずに、血清尿酸レベルを低下させ、eGFR slope の改善を示した。日本では人工透析を受けている患者数は 2018 年で約 34 万人であり、新たに透析治療を始めた患者のうち、糖尿病が原疾患である患者が最も多く 39% を占める。本研究成績は高尿酸血症を合併した 2 型糖尿病患者の腎臓病の予防・改善に、XOR 阻害薬の長期投与が有益な可能性を示した。

## 利 益 相 反

本研究に関して、開示すべき利益相反関係にある企業として、三和化学研究所より講演料および研究費提供を受けた。

## 謝 辞

本研究を進めるにあたり、データ抽出に協力いただいた稲葉信照氏、伊藤正樹氏、川又賢司氏に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) 末期腎不全患者数推計作業ワーキンググループ：わが国の end-stage kidney disease (ESKD) の現況. 日腎会誌 2013 ; **55** : 6-15.
- 2) Kume S, Araki S, Ugi S, et al: Secular changes in clinical manifestations of kidney disease among Japanese adults with type 2 diabetes from 1996 to 2014. *J Diabetes Investig* 2019; **10**: 1032-1040.
- 3) 遅野井健, 斎藤三代子, 川又 幸, 他 : 当院における 2008 年から 2018 年までの糖尿病患者プロファイルおよび糖尿病性腎臓病の有病率の経年変化に関する検討. *診療と新薬* 2019 ; **56** : 809-820.
- 4) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al: Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; **380**: 2295-2306.
- 5) Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee and Investigators: Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; **377**: 839-848.
- 6) Fang J, Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000; **283**: 2404-2410.
- 7) Zoppini G, Targher G, Negri C, et al: Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; **32**: 1716-1720.
- 8) Zoppini G, Targher G, Chonchol M, et al: Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Diabetes Care* 2012; **35**: 99-104.
- 9) Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, et al: Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension* 2011; **58**: 2-7.
- 10) 日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員会：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版. 診断と治



- 療社, 東京, 2018.
- 11) Liu P, Chen Y, Wang B, et al: Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; **83**: 475-482.
  - 12) Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al: Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2015; **66**: 945-950.
  - 13) Mukri MNA, Kong WY, Mustafar R, et al: Role of febuxostat in retarding progression of diabetic kidney disease with asymptomatic hyperuricemia: A 6-months open-label, randomized controlled trial. *EXCLI J* 2018; **17**: 563-575.
  - 14) Kawamoto R, Ninomiya D, Akase T, Kikuchi A, Kumagi T: Interactive association of baseline and changes in serum uric acid on renal dysfunction among community-dwelling persons. *J Clin Lab Anal* 2019 Dec 27: e23166. doi: 10.1002/jcla.23166.
  - 15) Eleftheriadis T, Pissas G, Antoniadis G, et al: Allopurinol protects human glomerular endothelial cells from high glucose-induced reactive oxygen species generation, p53 overexpression and endothelial dysfunction. *Int Urol Nephrol* 2018; **50**: 179-186.
  - 16) Mizuno Y, Yamamotoya T, Nakatsu Y, et al: Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat Exerts an Anti-Inflammatory Action and Protects against Diabetic Nephropathy Development in KK-Ay Obese Diabetic Mice. *Int J Mol Sci* 2019 Sep 21; **20**(19). pii: E4680. doi: 10.3390/ijms20194680.
  - 17) Hellsten-Westling Y: Immunohistochemical localization of xanthine oxidase in human cardiac and skeletal muscle. *Histochemistry*. 1993; **100**: 215-222.
  - 18) Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, et al: High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up. *Diabetes Care*. 2010; **33**: 1337-1343.
  - 19) Matsuo H, Ishikawa E, Machida H, et al: Efficacy of xanthine oxidase inhibitor for chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Clin Exp Nephrol* 2019 Dec 16. doi: 10.1007/s10157-019-01829-z.
  - 20) Kramer H, Boucher RE, Leehey D, et al: Increasing Mortality in Adults With Diabetes and Low Estimated Glomerular Filtration Rate in the Absence of Albuminuria. *Diabetes Care*. 2018; **41**: 775-781.
-