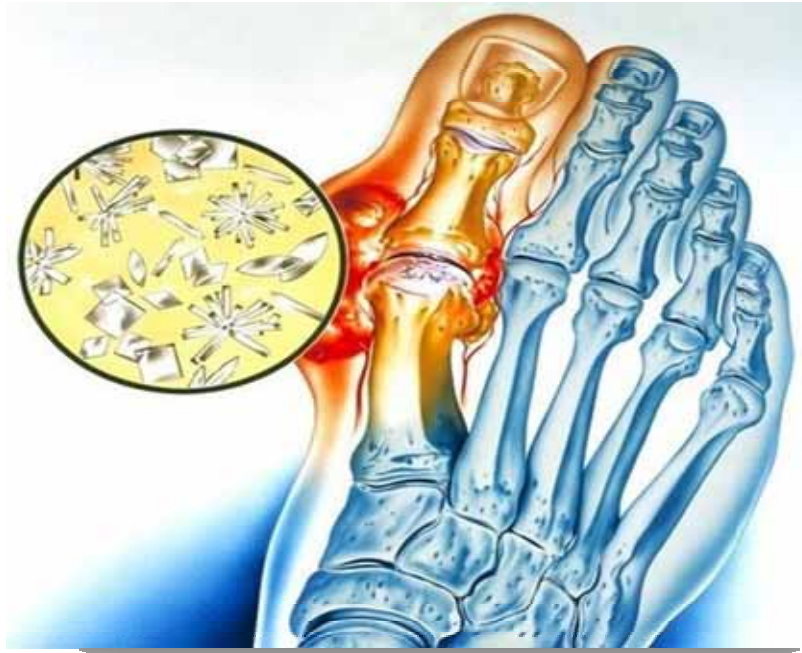


ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα:

**«Υπερουριχαιμία, ουρική αρθρίτιδα και τρόποι
αντιμετώπισης»**

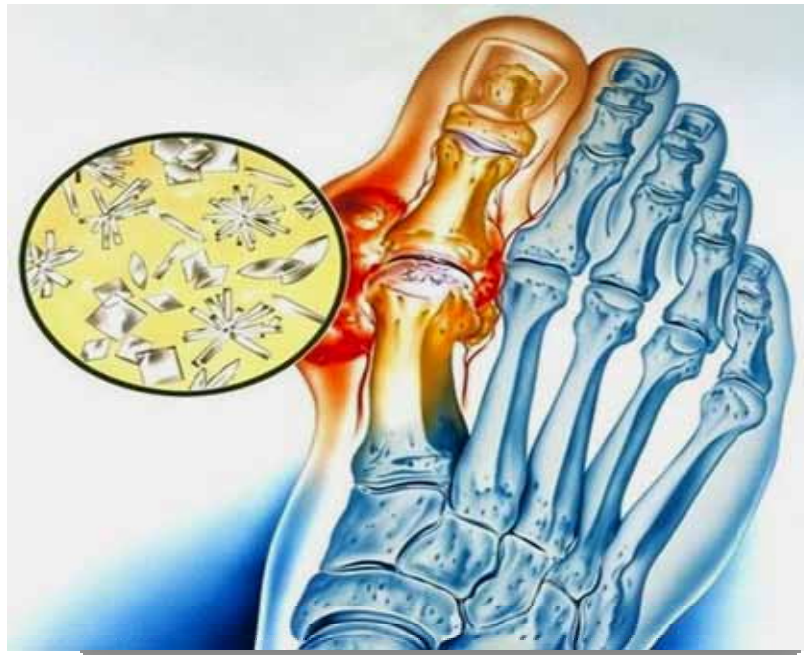
Επιμέλεια: Μαλαβάζου Παναγιώτα

Πεχλεβανίδη Ελένη

Πεχλεβανίδη Ναντέζντα

Υπεύθυνη Καθηγήτρια: Παπαδάκη Αγγελική

TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTE
OF CRETE
DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS



FINAL PAPER

Topic:

«Hyperuricemia, gout and ways of management»

Authors: Malavazou Panagiota

Pechlevanidi Helen

Pechlevanidi Nanteznta

Supervisor: Papadaki Angeliki

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη Πτυχιακής Εργασίας.....	7
Abstract.....	8

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: « ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ»

1.1	Εισαγωγή	9
1.2	Ιστορική Αναδρομή	10-12
1.3	Πουρίνες	13
1.3.1	Βιοσύνθεση Πουρινών	13-14
1.3.2	Στάδια Βιοσύνθεσης.....	14-16
1.3.3	Αποβολή Περίσσειας Ποσότητας N.....	17-18
1.3.4	Τρόποι Αποβολής Περίσσειας Ποσότητας N.....	19-22
1.4	Μεταβολικό Μονοπάτι Πουρινών.....	23-26
1.5	Επιδράσεις Ουρικού Οξέος Στον Οργανισμό Του Ανθρώπου	27-32

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: «ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ»

2.1	Εισαγωγή	33
2.2	Ιστορική Αναδρομή	34-36
2.3	Παράγοντες Κινδύνου Για Την Ουρική Αρθρίτιδα.....	36-41
2.3.1	Γενετική	36-37
2.3.2	Ηλικία	38-39
2.3.3	Φύλο	39
2.3.4	Φάρμακα.....	39-40
2.3.5	Δίαιτα.....	40-41
2.3.6	Οινόπνευμα.....	41
2.4	Υπερουριχαιμία	41-47
2.4.1	Εισαγωγή	41-43
2.4.2	Αίτια Υπερουριχαιμίας.....	43-46
2.4.2.1	Υπερπαραγωγή Ουρικού Οξέος	43-44
2.4.2.2	Μειωμένη Απέκκριση Ουρικού Οξέος.....	45-46
2.4.2.3	Συνδυασμός μηχανισμών	46
2.4.3	Παράγοντες Κινδύνου Υπερουριχαιμίας & Ουρική Αρθρίτιδας	46-47
2.5	Οξεία Ουρική Αρθρίτιδα.....	47-53

2.5.1	Συμπτώματα & Χαρακτηριστικά.....	47-50
2.5.2	Προδιαθεσικοί Παράγοντες Οξείας Ουρικής Αρθρίτιδας.....	51
2.5.3	Ο πόνος Στην Οξεία Ουρική Αρθρίτιδα.....	51
2.5.4	Intercritical Στάδιο, Το Διάστημα Μεταξύ Των Οξέων Φάσεων.....	51-53
2.6	Χρόνια Τοφώδης Ουρική Αρθρίτιδα	53-54
2.6.1	Συμπτώματα & Χαρακτηριστικά.....	53-54
2.6.2	Προδιαθεσικοί Παράγοντες Της Χρόνιας Τοφώδης Ουρικής Αρθρίτιδας....	54
2.7	Διάγνωση Ουρικής Αρθρίτιδας.....	54-55
2.8	Μέτρηση Επιπέδων Ουρικού Οξέος Ορού.....	56-57
2.9	Ανάλυση Αρθρικού Υγρού	57-60
2.10	Φυσική Εξέταση Ουρικής Αρθρίτιδας.....	60-62
2.11	Κριτήρια Ταξινόμησης.....	63-66
2.12	Ραδιολογία	67-69
2.12.1	Ακτινογραφίες (X-ray film).....	67
2.12.2	Αξονική Τομογραφία (CT).....	68
2.12.3	Μαγνητική Τομογραφία (MRI).....	68-69
2.12.4	Υπερηχογράφημα	69
2.13	Τι Πρέπει Να Προσέχουμε Κατά Την Οξεία Κρίση Της Ουρικής Αρθρίτιδας	69-72
2.14	Ειδικά Ζητήματα Για Την Πιθανή Διάγνωση Της Ουρικής Αρθρίτιδας...73	
2.14.1	Πόσο Διαρκούν Οι Οξείες Επιθέσεις;	73
2.14.2	Αν Λαμβάνει Ο Ασθενής Φάρμακα Που Αυξάνουν Το Ουρικό Οξ	73
2.14.3	Ο Πυρετός Που Προκαλείτε Από Την Οξεία Ουρική Αρθρίτιδα	73
2.15	Παθογένεια Ουρικής Αρθρίτιδας.....	73-75
2.16	Επιπολασμός Ουρικής Αρθρίτιδας Στην Ελλάδα	75-77

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: «ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ»

3.1	Καρδιαγγειακά & Ουρικό οξύ.	78-89
3.1.1	Εισαγωγή	78-79
3.1.2	Καρδιαγγειακή νόσος στον γενικό πληθυσμό και η σύνδεση της με το ουρικό οξύ	79-86
3.1.3	Πιθανοί μηχανισμοί που συνδέουν το ουρικό οξύ και τα καρδιαγγειακά.....	

.....	86
3.1.4	Φαρμακευτικοί παράγοντες μείωσης του ουρικού οξέος και καρδιαγγειακά 87-89
3.1.5	Συμπέρασμα..... 89
3.2	Παθήσεις Των Νεφρών & Ουρική Αρθρίτιδα 89-114
3.2.1	Ιστορική Αναδρομή 89-90
3.2.2	Εισαγωγή 90-94
3.2.3	Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια 94-97
3.2.4	Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια..... 97-103
3.2.5	Νεφρολιθίαση 103-108
3.2.6	Μεταμόσχευση Νεφρού 108-114
3.2.7	Συμπέρασμα..... 114
3.3	Μεταβολικό Σύνδρομο & Ουρική Αρθρίτιδα 114-126
3.3.1	Εισαγωγή 114-116
3.3.2	Ιστορική Αναδρομή 116
3.3.3	Μεταβολικό Σύνδρομο 116-117
3.3.4	Μηχανισμοί Δράσης..... 117-119
3.3.5	Ουρικό Οξύ & Μεταβολικό Σύνδρομο 119-126
3.3.6	Συμπέρασμα..... 126

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: «ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ»

4.1	Εισαγωγή 127-128
4.2	Θεραπεία Της Οξείας Κρίσης Ουρικής Αρθρίτιδας 128-139
4.2.1	Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη..... 128-131
4.2.2	Κολχικίνη 131-135
4.2.3	Κορτικοστεροειδή 135-139
4.3	Μακροπρόθεσμη Θεραπεία Της Ουρικής Αρθρίτιδας..... 140-148
4.3.1	Θεραπεία Αντιμετώπισης Της Υπερουριχαιμίας..... 142
4.3.1	Ουρικοζουρικοί Παράγοντες..... 143-145
4.3.2	Αναστολείς Της Ξανθίνης 145-148
4.4	Τρόπος ζωής 149-152

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: «ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ»

5.1	Ιστορική Αναδρομή	153-155
5.2	Ομάδες Τροφίμων & Επίδραση σε Υπερουριχαιμία & Ουρική Αρθρίτιδα	155-197
5.2.1	Εισαγωγή	155
5.2.2	Πουρίνες	155-164
5.2.3	Λαχανικά.....	164-166
5.2.4	Γαλακτοκομικά Προϊόντα	166-168
5.2.5	Φρουκτόζη & αναψυκτικά	168-177
5.2.6	Βιταμίνη C	177-183
5.2.7	Ροφήματα Καφεΐνης.....	183-190
5.2.8	Κατανάλωση Οινοπνεύματος.....	190-197

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: «ΑΣΚΗΣΗ & ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ»

6.1	Επίδραση Άσκησης Στα Συστήματα Του Σώματος.....	198-200
6.2	Επίδραση Άσκησης Στα Επίπεδα Του Ουρικού Στον Ορό.....	201-203
6.2.1	Οξεία Επίδραση.....	201-202
6.2.2	Μεσοπρόθεσμη Επίδραση.....	202-203
6.2.3	Χρόνια Επίδραση.....	203
6.3	Διακύμανση επιπέδων ουρικού οξέος σε συγκεκριμένα αθλήματα	204-207
6.4	Συμπέρασμα.....	207-208

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: «ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ»

7.1	Κατευθυντήριες γραμμές αντιμετώπισης ουρικής αρθρίτιδας.....	209-214
7.2.	Συμβουλές αντιμετώπισης Ουρικής Αρθρίτιδας	215-224
7.2.1	Διατροφική αντιμετώπιση	215-218
7.2.2	Πρόσληψη υγρών	218-219
7.2.3	Κατανάλωση αλκοόλ.....	220-221
7.2.4	Χρήση βοτάνων	221-224
7.3	Διεθνείς Κλινικές Μελέτες ESCISIT	224-226

7.4	Μελέτες Διαιτητικής Παρέμβασης.....	226-231
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	232-234
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	235-309

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η δημιουργία μιας εκτενούς βιβλιογραφικής ανασκόπησης των παθήσεων της υπερουριχαιμίας και της ουρικής αρθρίτιδας καταλήγοντας στους τρόπους αντιμετώπισης τους.

Η μελέτη ξεκίνησε με την αναλυτική παρουσίαση των μηχανισμών μεταβολισμού του ουρικού οξέος. Ακολούθησαν η παρουσίαση των χαρακτηριστικών και των συμπτωμάτων της νόσου, η αιτιοπαθογένεια, οι παράγοντες κινδύνου και οι εξετάσεις διάγνωσης της ουρικής αρθρίτιδας. Επιπλέον, δόθηκε μεγάλη σημασία στη σχέση της ουρικής αρθρίτιδας με άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, οι παθήσεις των νεφρών και το μεταβολικό σύνδρομο. Τέλος, τα τελευταία τρία κεφάλαια της μελέτης αποτέλεσαν μια λεπτομερή ενημέρωση των μεθόδων πρόληψης και αντιμετώπισης της νόσου μέσω διατροφικής παρέμβασης και αλλαγών του τρόπου ζωής, φαρμακευτικής αγωγής και άσκησης.

Συμπερασματικά, η διατροφή μπορεί να αποτελέσει ένα πολύ σημαντικό εργαλείο πρόληψης και βελτίωσης των ασθενών με χρόνια ουρική αρθρίτιδα. Το σιτηρέσιο ενός πάσχοντος θα πρέπει να αποτελείται από άπαχα γαλακτοκομικά, λαχανικά, τροφές πλούσιες σε βιταμίνη C, ενώ θα πρέπει να αποφεύγονται τροφές πλούσιες σε πουρίνες, φρουκτόζη και οиноπνευματώδη ποτά.

Λέξεις κλειδιά: Ουρικό οξύ, Υπερουριχαιμία, Διατροφή, Πουρίνες, Φρουκτόζη, Άπαχα Γαλακτοκομικά, Βιταμίνη C, Οινόπνευμα.

ABSTRACT

The purpose of this study was to create a comprehensive literature review on hyperuricaemia and gout and present current opinions on their management.

The study began with the presentation of the detailed mechanisms of uric acid metabolism, followed by the characteristics and symptoms, pathogenesis, risk factors and diagnostic tests of gout. Emphasis has been given to the relationship of gout with other pathological conditions, such as cardiovascular disease, kidney disease and the metabolic syndrome. Finally, in the last three chapters we presented a detailed update on methods of prevention and treatment of the disease through dietary interventions and lifestyle changes, pharmacological treatment and exercise.

In conclusion, diet can be a very important tool for the prevention of gout, as well as for the improvement of symptoms in patients facing chronic incidents of the disease. The daily diet of a patient with gout should consist of low-fat dairy products, vegetables, foods rich in vitamin C, while at the same time foods with a high purine content, fructose and alcohol should be avoided.

Keywords: Uric Acid, Hyperuricemia, Nutrition, Purines, Fructose, Low-Fat Dairy Products, Vitamin C, Alcohol.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ

1.1 Εισαγωγή

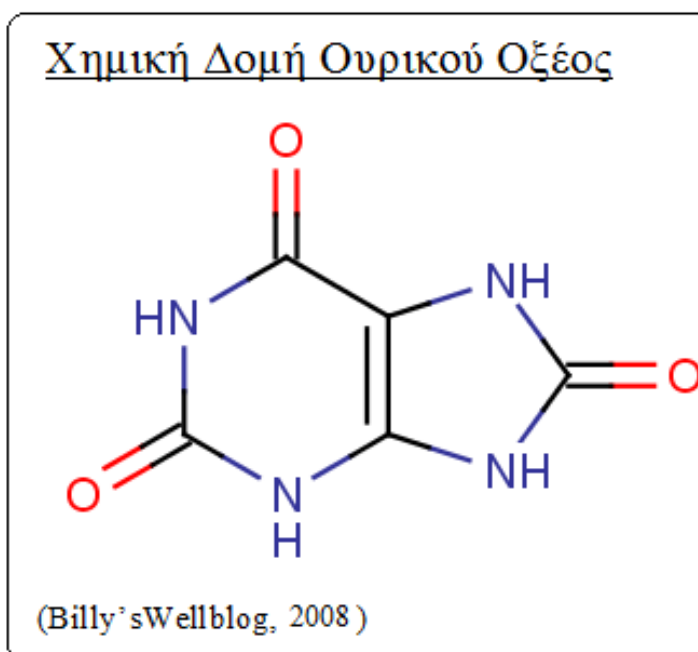
Στόχος του πρώτου κεφαλαίου αποτελεί η εισαγωγή στην έννοια του ουρικού οξέος και η αναλυτική παρουσίαση των πουρινών, που μεταβολικά αποτελούν την πρώτη ύλη για την παραγωγή ουρικού.

Το ουρικό οξύ είναι μια άχρωμη, άγευστη, άοσμη κρυσταλλική ουσία, αδιάλυτη στο νερό, που χημικά ονομάζεται 2,6,8-τριοξυπουρίνη (Εικόνα 1) (Shekarriz & Stoller, 2002). Η παραγωγή του γίνεται μέσω ενός πολύπλοκου μεταβολικού μονοπατιού που βασίζεται στην

προοδευτική οξείδωση των πουρινών στο ήπαρ. Οι πουρίνες, δηλαδή η αδενίνη και η γουανίνη, αποτελούν μονοφωσφορικά νουκλεοτίδια που παράγονται ενδογενώς στον οργανισμό του ανθρώπου (Stryer, 1997; Gropper et al, 2007).

Όπως κάθε ουσία του ανθρώπινου σώματος, έτσι και το ουρικό οξύ είναι χρήσιμο και αναγκαίο συ-

στατικό, κυρίως χάρη στην αντιοξειδωτική του δράση, όταν παραμένει μέσα στα όρια του επιτρεπτού και επιθυμητού. Ωστόσο, παρά την ωφέλιμή του δράση, αύξηση των επιπέδων του πάνω από τα όρια του φυσιολογικού μπορεί να οδηγήσει, από την εναπόθεση ουρικών κρυστάλλων (ουρικού μονονατρίου) στους ιστούς, έως και σε καταστάσεις μη αντιστρεπτής νεφρικής ανεπάρκειας, σε προχωρημένου σταδίου ουρική αρθρίτιδα (Sinic & Jovanovic, 1989; Μαυρικάκης, 2006; Fessel, 1979).



(1)

1.2 Ιστορική Αναδρομή

Η ανακάλυψη της ύπαρξης ουρικού οξέος στα ούρα και την κυκλοφορία του αίματος καθυστέρησε αρκετούς αιώνες, εξαιτίας της ανεπαρκούς εξέλιξης των επιστημών και των οργάνων μελέτης και ανάλυσης, όπως τα μικροσκόπια, μέχρι τα τέλη του 16^{ου} αιώνα. Συγκεκριμένα, ο Antoni van Leeuwenhoek, ένας από τους πρωτοπόρους του μικροσκοπίου, ήταν ο πρώτος που μίλησε το 1679 για την ύπαρξη κρυστάλλων, άγνωστης ουσίας, σε παραμορφωμένες αρθρώσεις ατόμων που έπασχαν από ουρική αρθρίτιδα. Χαρακτηριστικά, παρομοίασε το περιεχόμενο των κρυστάλλων με ουρά αλόγου κομμένη σε μήκος ενός έκτου της ίντσας (McCarty, 1970). Η επόμενη αναφορά στους κρυστάλλους έγινε το 1729 από το γιατρό και διακεκριμένο αρχαιολόγο William Stukeley, ο οποίος υπέφερε ο ίδιος από ουρική αρθρίτιδα (Stukeley, 1734). Παρόλα αυτά, σημαντική πρόοδος στην ανακάλυψη του ουρικού μετά από τον Leeuwenhoek, έγινε το 1776 από τον Σουηδό χημικό Carl Wilhelm Scheele (Εικόνα 2) (Creighton University, 2001).

Συγκεκριμένα, ο Scheele, όντας παιδί μιας δεκατριαμελούς οικογένειας, δεν κατάφερε να λάβει τη βασική εκπαίδευση. Ωστόσο, ακολουθώντας το επάγγελμα του φαρμακοποιού κατάφερε να αναπτύξει το ταλέντο του και το 1776 ήταν ο πρώτος που προχώρησε ένα βήμα παραπέρα και μίλησε για την ύπαρξη ενός οξέος στα ούρα του

ανθρώπου (American Chemistry Council, 2010; Google Books, 1968). Η ανακάλυψή του στηρίχθηκε συγκεκριμένα, στην ύπαρξη δείγματος ούρων με χρώμα βάμματος του ηλιοτροπίου κόκκινο, που όταν κρύωνε διαχωριζόταν και δημιουργούσε κρυστάλλους. Με βάση τις προσωπικές του σημειώσεις, οι ενδείξεις (η χαρακτηριστική χρώση και δημιουργία κρυστάλλων) ήταν πιο έντονες στα δείγματα ούρων ορισμένων ασθενών σε

Carl Wilhelm Scheele (1742-1786)



(NNDB, 2010)

(2)

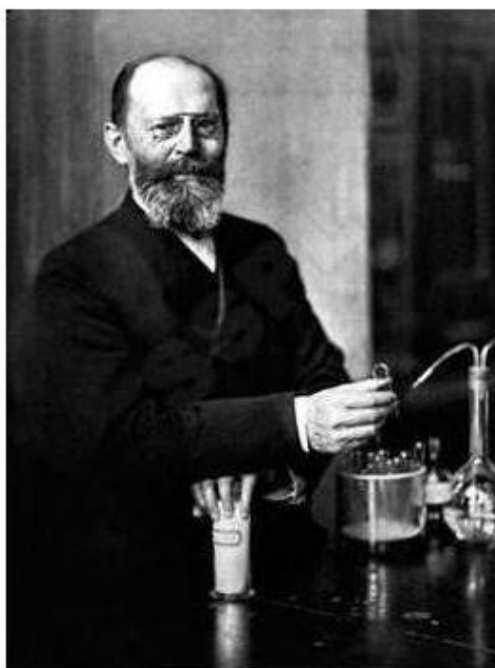
σύγκριση πάντα με αυτά υγιών ατόμων (Journal of the American Medical Association-Scheele, 2005).

Στη συνέχεια, το 1797 ο Άγγλος χημικός Woolaston ανακάλυψε ίχνη ουρικού οξέος από μια «πέτρα» στο ίδιο του το αυτί (Woolaston, 1787). Ωστόσο, ένα ακόμα σημαντικό βήμα στην πορεία του ουρικού οξέος έγινε μετά από πενήντα χρόνια, όταν ο Alfred Baring Garrod περιέγραψε τη γνωστή «δοκιμασία νήμα», μια ημιποσοτική μέθοδο για τη μέτρηση του ουρικού οξέος στον ορό του αίματος ή των ούρων. Αυτή αποτέλεσε την πρώτη κλινικά χημική δοκιμή που δημιουργήθηκε ποτέ (Garrod, 1848). Μέσα από το βιβλίο του «Η φύση και η αντιμετώπιση της ουρικής και ρευματοειδούς αρθρίτιδας», υποστήριξε ότι το ουρικό νάτριο που εγκαθίσταται θα πρέπει να θεωρηθεί ως η αιτία και όχι το αποτέλεσμα της μόλυνσης της ουρικής αρθρίτιδας (Garrod, 1859). Η υπόθεση αυτή υποστηρίχθηκε αργότερα και πειραματικά από τη μελέτη του Freudweiler, σύμφωνα με την οποία μπορεί να γίνει πρόβλεψη οξείας ουρικής αρθρίτιδας μετά από ενδοαρθρική ένεση μικροκρυστάλλων ουρικού μονονατρίου (Freudweiler, 1899; His, 1900). Ωστόσο, αυτά τα πειράματα αγνοήθηκαν περίπου για μισό αιώνα, οπότε δημοσιεύτηκε ένα φυλλάδιο από τους McCarty and Hollander, σύμφωνα με το οποίο έγινε φανερό ότι κρύσταλλοι από το αρθρικό υγρό ασθενών με ουρική αρθρίτιδα αποτελούνται από ουρικό μονονάτριο (McCarty & Hollander, 1961). Επίσης, μέσω του συγκεκριμένου φυλλαδίου δόθηκε αναλυτική περιγραφή της χρήσης του μικροσκοπίου πολωμένου φωτός για την εξέταση του αρθρικού υγρού για κρυστάλλους (McCarty et al, 1962).

Ωστόσο, πέρασαν αρκετά χρόνια μέχρι ο Γερμανός Emil Hermann Fischer (Εικόνα 3), γνωστός για την ανακάλυψη της εστεροποίησης κατά Fischer, να ασχοληθεί με τη χημεία και το μεταβολισμό του ουρικού (FAQ, 2010). Από το 1882 έως το 1906, ο καθηγητής Χημείας Fischer ασχολήθηκε με τη μελέτη ποικίλων ουσιών, όπως η αδείνη και η ξανθίνη, που σχηματίζουν ουρικό οξύ και γουανίνη. Με την πάροδο της έρευνας, ο Fischer παρατήρησε ότι όλες αυτές οι ουσίες είχαν μια μητρική ένωση, την οποία ονόμασε πουρίνη το 1884. Μάλιστα, το 1889 κατάφερε να τη συνθέσει εργαστηριακά, ενώ όλα τα μέχρι σήμερα γνωστά παράγωγα της πουρίνης δημιουργήθηκαν τα επόμενα χρόνια από τον ίδιο τον Fischer στο προσωπικό του εργαστήριο (The official Web Site of the Nobel Prize, 2010). Υιός εύπορης οικογένειας, ο Fischer κατάφερε να σπουδάσει στο πανεπιστήμιο της Βόννης, ενώ από την ηλικία των 20 ετών αποφάσισε να αφοσιωθεί στην οργανική χημεία (FAQ, 2010).

Οι μοναδικής σημασίας έρευνές του πάνω σε ποικίλα θέματα οργανικής χημείας, όπως η σύνθεση πουρινών και σακχάρων, ήταν ο λόγος για τον οποίο το 1902 έλαβε το Νόμπελ Χημείας και αναδείχθηκε ένας από τους θεμελιωτές της σύγχρονης χημείας (The official Web Site of the Nobel Prize, 2010). Αξίζει να αναφερθεί ότι το 1903 κατάφερε να συνθέσει την ένωση 5,5-διαιθυλ-βαρβιτουρικό οξύ, το πρώτο βαρβιτουρικό συστατικό που χρησιμοποιήθηκε στην αντιμετώπιση της αϋπνίας και του άγχους (FAQ, 2010).

Emil Hermann Fischer (1852-1919)



(BLTC, 2008)

(3)

Παρόλα αυτά, η τελική μορφή της διαδικασίας βιοσύνθεσης των πουρινών καθορίστηκε από τους John Machlin Buchanan και G. Robert Greenber. Στα μέσα του 1950, ο καθηγητής Βιοχημείας Buchanan διεξήγαγε μια έρευνα πάνω στην ενδογενή σύνθεση των πουρινών. Ωστόσο, την ίδια χρονική περίοδο και ο Greenber μελετούσε το ίδιο θέμα. Οι δυο τους αντάλλασαν

πληροφορίες και το 1952, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ένωση 4-αμινο-5-ιμιδάζολο-καρβοξύλιο θα μπορούσε να μετατραπεί σε υποξανθίνη και το φορμικό σε υποξανθίνη με ενδιάμεσο της βιοσύνθεσης το ινοσινικό οξύ (Buchanan,1994). Τέλος, το 1961 οι Seegmiller, Grayzel, Laster και Liddle ήταν οι πρώτοι που κατάφεραν επίσημα να συνδυάσουν το ρόλο της υπερβολικής/ υπέρμετρης παραγωγής ουρικού οξέος και της αντίστοιχα μειωμένης ικανότητας της απέκκρισης του οξέος με την παθογένεια της υπερουριχαιμίας (Seegmiller et al, 1961). Ωστόσο, η υπερουριχαιμία και η σχέση που συνδέει το ουρικό οξύ με ορισμένες παθήσεις θα παρουσιαστούν εκτενώς στα κεφάλαια 2 και 3.

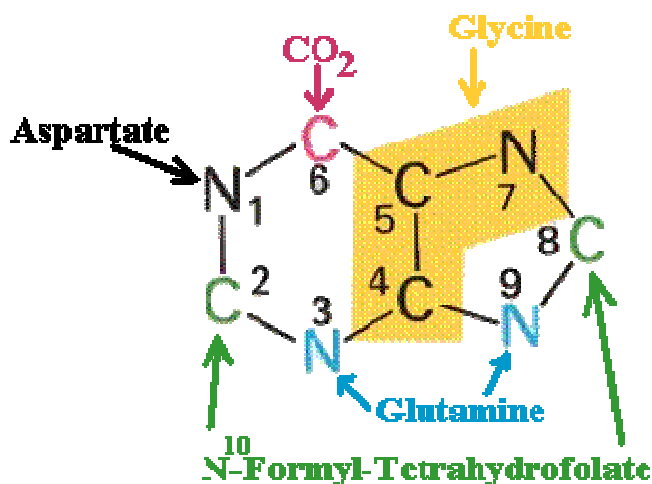
1.3 Πουρίνες

Οι πουρίνες και οι πυριμιδίνες αποτελούν σημαντικά δομικά τμήματα των νουκλεϊκών οξέων (DNA, RNA) (The Medical Biochemistry Page, 2010). Οι πουρίνες του ανθρώπινου σώματος είτε προσλαμβάνονται μέσω της κατανάλωσης μιας ποικιλίας τροφίμων είτε σχηματίζεται ενδογενώς. Ωστόσο, κάθε τρόφιμο έχει διαφορετική συγκέντρωση/ περιεκτικότητα πουρινών, οι οποίες στη συνέχεια μεταβολίζονται προς ουρικό οξύ μέσω του μεταβολικού μονοπατιού των πουρινών, που περιγράφεται στις σελίδες 23 με 27 και την εικόνα 12 (Ελληνικό Ινστιτούτο διατροφής, 2006). Το χαρακτηριστικό αυτό οξύ, με τη σειρά του έχει κατηγορηθεί για την εμφάνιση μιας μεγάλης ποικιλίας ασθενειών, όπως η ουρική αρθρίτιδα και την επιδείνωση της κατάστασης πολλών άλλων, όπως τα καρδιαγγειακά (Μαυρικάκης, 2006; Culleton, 1999). Σε φυσιολογικές καταστάσεις, οι πουρίνες ή ορθότερα οι αμινομάδες μεταφέρονται στα νεφρά, όπου το 90% επαναρροφάται, ενώ το υπόλοιπο 10% μεταβολίζεται και αποβάλλονται κυρίως μέσω των ούρων και λιγότερο μέσω των κοπράνων (Ελληνικό Ινστιτούτο διατροφής, 2010; Stone Simmonds, 1991; Ames et al, 1981; Loffler et al, 1982).

1.3.1 Βιοσύνθεση πουρινών

Η ενδογενής παραγωγή πουρίνης εξαρτάται από μια ποικιλία πρόδρομων ουσιών (αμινοξέα, παράγωγα του τετραϋδροφολικού οξέος και CO₂). Βασισόμενοι στην Εικόνα 4, τα στοιχεία που επηρεάζουν τη σύνθεση του πουρινικού δακτυλίου είναι η γλυκίνη, το ασπαραγινικό οξύ, η γλουταμίνη, το N¹⁰-φορμυλο-τετραϋδροφολικό οξύ και το CO₂. Συγκεκριμένα, η γλυκίνη είναι η ένωση που παρέχει άνθρακα στις

Δακτύλιος πουρινών



(ChemistryCorner.Info, 2010)

(4)

θέσεις 4 και 5 και άζωτο στη θέση 7. Το ασπαραγινικό προμηθεύει με άζωτο τη θέση 1, ενώ το CO₂ με άνθρακα τη θέση 6. Το άζωτο στις θέσεις 3 και 9 παρέχεται/ προσφέρεται από την αμιδική ομάδα της πλευρικής αλυσίδας της γλουταμίνης. Τέλος, άνθρακας στις θέσεις 2 και 8 προσφέρεται από ενεργοποιημένα παράγωγα του τετραϋδροφολικού οξέος (Stryer, 1997).

Όπως προαναφέρθηκε στην ενότητα 1.2, το 1950 οι Buchanan και Greenberg ανακάλυψαν και παρουσίασαν τη διαδικασία βιοσύνθεσης των πουρινών (Stryer, 1997). Με βάση λοιπόν την έρευνά τους, η έναρξη γίνεται με την ένωση 6-φωσφογλυκογόνο, που αποκαρβοξυλιώνεται σχηματίζοντας την 5-φωσφοριβουλόζη. Η συγκεκριμένη μεταβολική πορεία καταλύεται αρχικά από τις ενώσεις της αφυδρογονάσης 6-φωσφορικής γλυκόζης και της αφυδρογονάσης 6-φωσφογλυκονικού (Groppe et al, 2007). Η συγκεκριμένη διαδικασία ονομάζεται κύκλος των φωσφορικών πεντοζών (Παράρτημα 1) και έχει σαν αποτέλεσμα την 5-φωσφορική ριβόζη (Stryer, 1997).

1.3.2 Στάδια Βιοσύνθεσης (Εικόνα 5)

1) Η 5-φωσφορική ριβόζη, που παράχθηκε στον κύκλο των φωσφορικών πεντοζών, αντιδρά στη συνέχεια με ένα μόριο ATP παράγοντας την ένωση PRPP (5-φωσφοριβόζυλο-1-πυροφωσφορικό οξύ).

2) Το PRPP (5-φωσφοριβόζυλο-1-πυροφωσφορικό οξύ) αντιδρά με τη γλουταμίνη σχηματίζοντας την ένωση 5-φωσφοριβοζυλαμίνη. Η πυροφωσφορική ομάδα του πρώτου άνθρακα του PRPP εκτοπίζεται από την αμιδική ομάδα της πλευρικής αλυσίδας της γλουταμίνης. Η χαρακτηριστική αυτή αντίδραση ευνοείται από την υδρόλυση του πυροφωσφορικού.

3) Δημιουργία αμιδικού δεσμού μεταξύ της καρβοξυλομάδας ενός μορίου γλυκίνης και της αμινομάδας της 5-φωσφοριβοζυλαμίνης. Το αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός ενός γλυκιναμιδο-ριβονουκλεοτιδίου.

4) Η α-αμινομάδα του μορίου γλυκίνης, που απέμεινε από το προηγούμενο στάδιο, φορμυλιώνεται από ένα μόριο N¹⁰-φορμυλο-τετραϋδροφολικού οξέος, δημιουργώντας το α-N-φορμυλογλυκινάμιδο-ριβονουκλεοτιδίο.

5) Η αμιδική ομάδα μετατρέπεται σε αμινική. Άτομα αζώτου μεταφέρονται από την πλευρική αλυσίδα της γλουταμίνης στο α -N-φορμυλογλυκινά-μιδο-ριβονουκλεοτίδιο.

6) Κλείσιμο του δακτυλίου και σχηματισμός του 5-αμινοϊμιδαζολο-ριβονουκλεοτιδίου.

7) Εναρξη δημιουργίας εξαμελούς δακτυλίου. Εισαγωγή του έκτου ατόμου άνθρακα στο δακτύλιο μέσω καρβοξυλίωσης του αμινοϊμιδαζολο-ριβονου-κλεοτιδίου, δημιουργώντας την ένωση 5-αμινο - 4 - καρβόξυλο - ιμοδάζολο-ριβονουκλεοτίδιο.

8) Η αμινομάδα ενός μορίου ασπαραγινικού οξέος αντιδρά με την καρβοξυλομάδα του 5 - αμινο - 4 - καρβόξυλο - ιμοδάζολο - ριβονουκλεοτιδίου.

9) Το ανθρακικό τμήμα του ασπαραγινικού οξέος που χρησιμοποιήθηκε στο προηγούμενο βήμα απομακρύνεται με τη μορφή φουμαρικού σχηματίζοντας το 5 - αμινο - 4 - καρβοξάμιδο - ιμοδάζολο - ριβονουκλεοτίδιο. Αποτέλεσμα αυτής της αντίδρασης είναι η μετατροπή ενός καρβοξυλίου σε ένα αμίδιο, καθώς το ασπαραγινικό προσφέρει τελικά μόνο ένα άτομο αζώτου στο δακτύλιο των πουρινών.

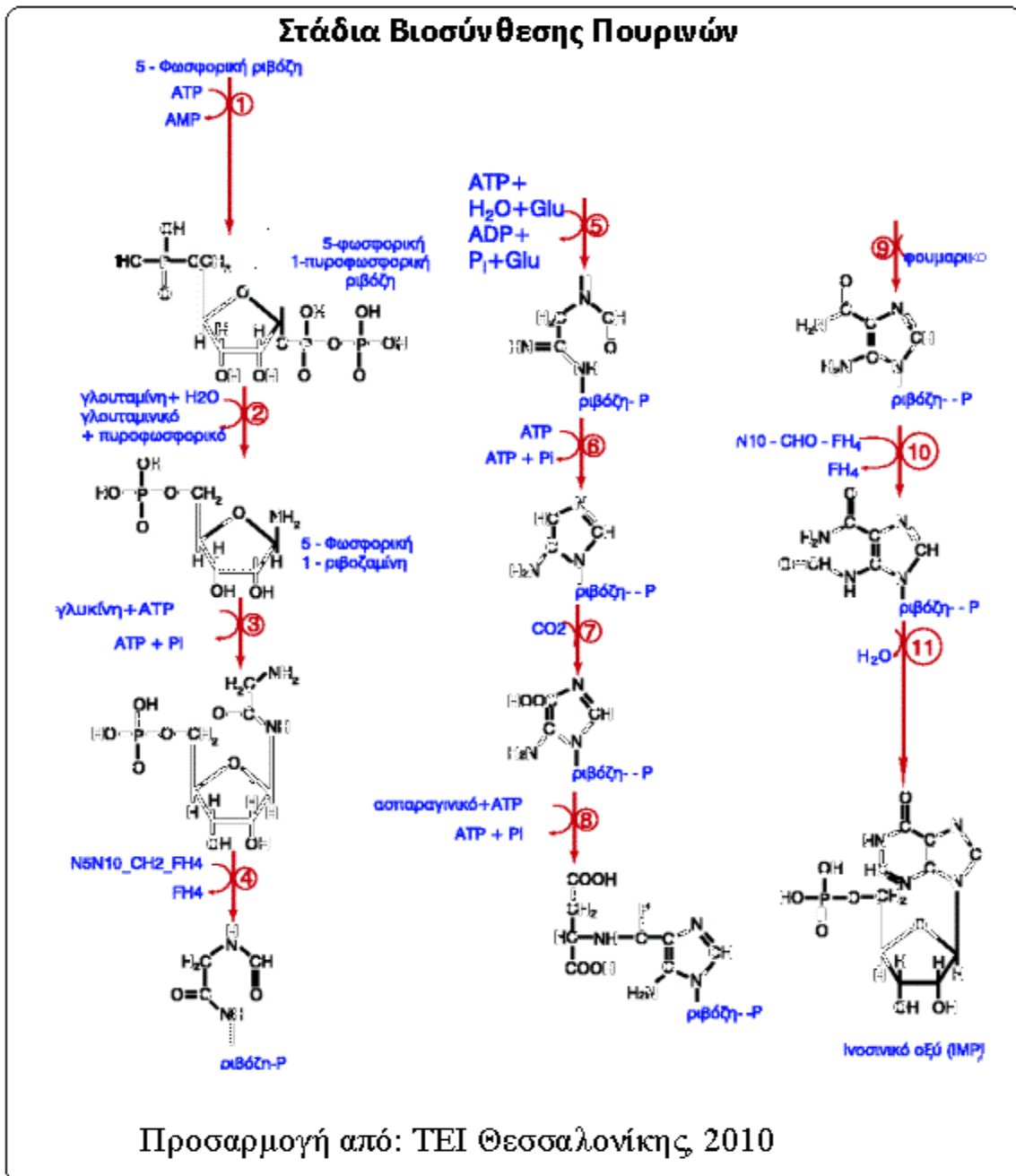
10) Από το N^{10} -φορμυλο-τετραϋδροφολικό οξύ παρέχεται το τελευταίο άτομο του δακτυλίου, δημιουργώντας την ένωση 5 - φορμάμιδο - 4 - καρβοξάμιδο - ιμοδάζολο - ριβονουκλεοτίδιο.

11) Η ένωση 5 - φορμάμιδο - 4 - καρβοξάμιδο - ιμοδάζολο - ριβονουκλεοτίδιο υφίσταται αφυδάτωση και ο δακτύλιος κλείνει σχηματίζοντας ινοσινικό οξύ (IMP). Η χαρακτηριστική αυτή ένωση περιέχει έναν πλήρη ολοκληρωμένο πουρινικό δακτύλιο.

Συνοπτικά, τα στάδια σύνθεσης πουρινών περιλαμβάνουν:

- Εκτόπιση του PP_i από την αμινομάδα της πλευρικής ομάδας της γλουταμίνης
- Προσθήκη της γλυκίνης
- Φορμυλίωση από το N^{10} -φορμυλο-τετραϋδροφολικό οξύ
- Μεταφορά ενός ατόμου αζώτου από γλουταμίνη
- Αφυδάτωση και κλείσιμο του 5-αμινοϊμιδαζολο-ριβονουκλεοτιδίου
- Σχηματισμός του ινοσινικού οξέος από 5-αμινοϊμιδαζολο-ριβονουκλεοτίδιο

- Προσθήκη του ασπαραγινικού
- Απόσπαση του φουμαρικού
- Φορμυλίωση με N¹⁰-φορμυλο-τετραϋδροφολικό οξύ
- Αφυδάτωση και κλείσιμο του πουρινικού δακτυλίου (Stryer, 1997)



(5)

1.3.3 Αποβολή περίσσειας ποσότητας N

Τα κύτταρα κάθε οργανισμού χρησιμοποιούν τα ενδογενώς παραγόμενα ή από τροφής προσλαμβανόμενα αμινοξέα με στόχο την κατασκευή πρωτεϊνών ή άλλων αζωτούχων μορίων. Επίσης, σε περιπτώσεις έλλειψης άλλων μακροθρεπτικών συστατικών (υδατάνθρακες και λίπη), τα αμινοξέα καταβολίζονται ώστε να παραχθεί ενέργεια ή μετατρέπονται στις άλλες μορφές μακροθρεπτικών που προαναφέρθηκαν (University of California).

Ωστόσο, αφότου καλυφθούν οι ανάγκες, η ποσότητα αμινοξέων που περισσεύει είτε μετατρέπεται σε πρωτεΐνη, είτε διασπάται, ελευθερώνοντας άτομα αζώτου με τη μορφή αμμωνίας, μιας ουσίας ιδιαίτερα υδατοδιαλυτής και κυρίως τοξικής. Γι' αυτόν το λόγο πρέπει η περίσσεια αυτή να αποβάλλεται πριν να εγείρει το pH των υγρών του σώματος και σε προχωρημένες καταστάσεις να προκαλέσει τοξικότητα (University of Cincinnati, 2006).

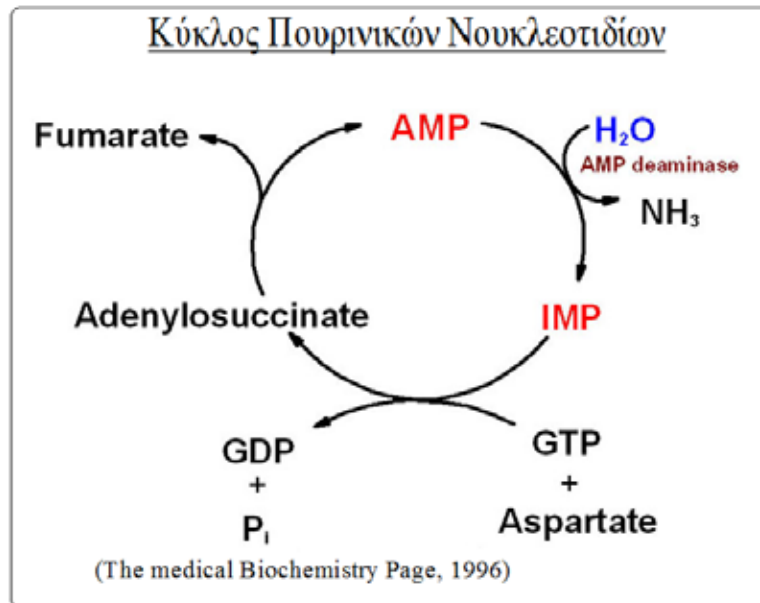
Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί ότι η συνολική ποσότητα αμμωνίας που συσσωρεύεται σε έναν οργανισμό προέρχεται:

- Από χημικές αντιδράσεις που συμβαίνουν καθημερινά στον οργανισμό, όπως η απαμίνωση και έχουν σαν μεταβολικό προϊόν την αμμωνία.
- Από την ποσότητα τροφής που καταναλώνεται και απορροφάται ημερησίως
- Από την ποσότητα αμμωνίας που παράγεται στη γαστρεντερική οδό εξαιτίας της βακτηριακής λύσης της ουρίας και των αμινοξέων, η οποία στη συνέχεια απορροφάται μέσω των εντεροκυττάρων (Groppe et al, 2007).

Η ποσότητα των αμινοομάδων που παραμένουν μέσα στον οργανισμό ανακυκλώνεται μέσα σε έναν κλειστό κύκλο μεταβολισμού και επαναδημιουργίας της ένωσης AMP. Το μεταβολικό αυτό μονοπάτι αποτελεί ένα ιδιαίτερα σημαντικό κομμάτι της ανάπτυξης των μυϊκών κυττάρων και γίνεται σε τρία στάδια:

- Αντίδραση της AMP με ένα μόριο νερού, παρουσία της AMP διαμινάσης με προϊόντα αντίδρασης ένα μόριου IMP και αμμωνίας
- Αντίδραση του IMP με ένα μόριο GTP και ένα ασπαρτικού οξέος, παράγοντας την ένωση αδενосуκυκλάτη, ένα μόριο GDP και μια φωσφορική ρίζα
- Αντίδραση της αδενосуκυκλάτης με ένα μόριο φουμαρικού οξέος, παράγοντας ένα μόριο AMP

Κατά τη διάρκεια άσκησης, οι απαιτήσεις του οργανισμού σε ενέργεια αυξάνονται με συνέπεια την αύξηση της δράσης του κύκλου ανακύκλωσης της AMP. Αποτέλεσμα όλων όσων προαναφέρθηκαν είναι παραγωγή μεγαλύτερης ποσότητας NADH, ένωση απαραίτητη για την παραγωγή ATP. Ωστόσο, αποτελεί συχνό φαινόμενο η έλλειψη των απαραίτητων ενζύμων για την ανακύκλωση του AMP και η αντικατάστασή του με την χρήση του φουμαρικού οξέος (The Medical Biochemistry Page, 2010).

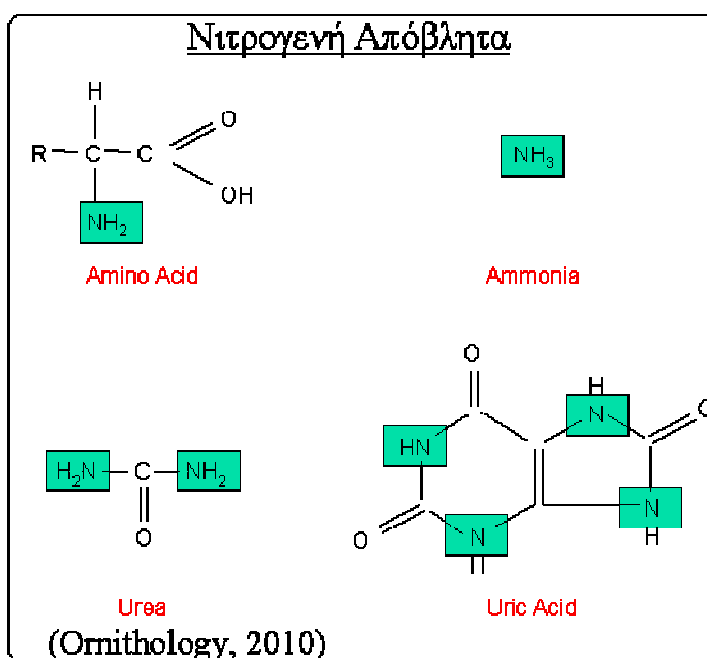


(6)

1.3.4 Τρόποι απώλειας περίσσειας αζώτου

Το άζωτο σε φυσιολογικές καταστάσεις, αποβάλλεται κυρίως μέσω των ούρων με τη μορφή ουρικού νατρίου (University of California). Ωστόσο, λόγω της αυξημένης διαλυτότητάς του στο νερό μετατρέπεται σε μια ισχυρή βάση (NH₄OH).

Πολλά υδρόβια πλάσματα καταφέρνουν πολύ εύκολα μέσω της διάχυσης να αποβάλουν την αμμωνία στα ύδατα μέσα στα οποία επιβιώνουν, εξαιτίας της χαρακτηριστικής διαλυτότητας της ουσίας. Ωστόσο, η αμμωνία δε μεταφέρεται εύκολα από τα υγρά του σώματος στον αέρα, έτσι τα χερσαία ζώα και τα θηλαστικά όπως ο άνθρωπος χρειάστηκε να «βρουν» άλλους τρόπους για να αποβάλλουν τα αζωτούχα τους απόβλητα (University of Cincinnati, 2006). Αυτοί λοιπόν οι οργανισμοί μετατρέπουν την αμμωνία σε άλλες μορφές, λιγότερο τοξικές, όπως η ουρία και το ουρικό οξύ.

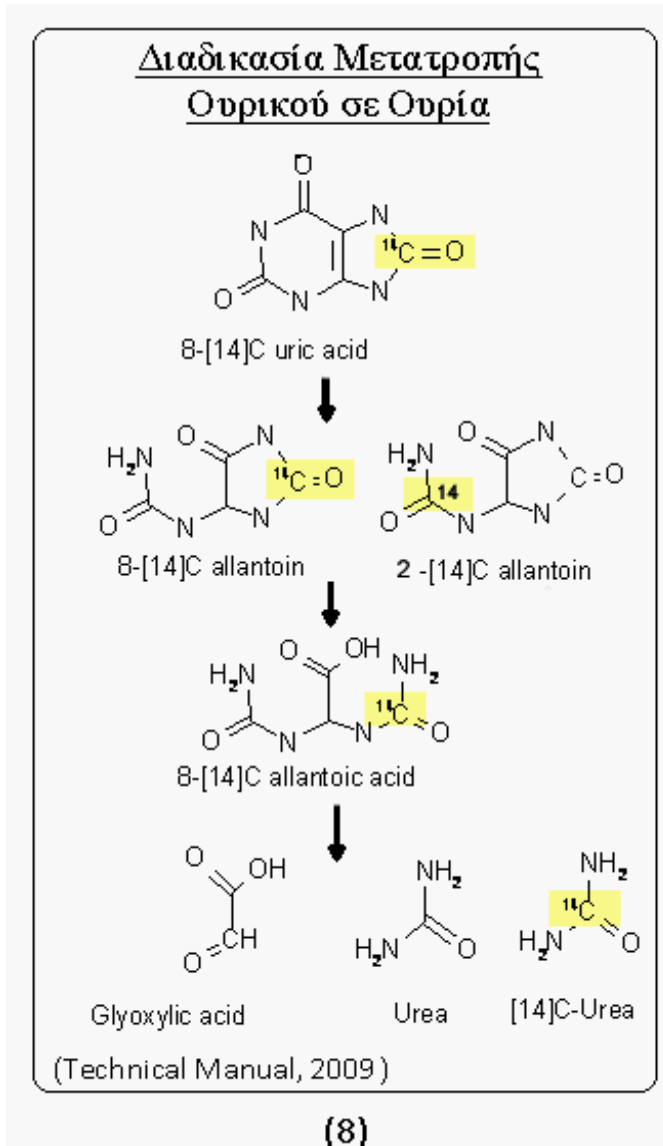


(7)

Μια θεωρία για τη μορφή με την οποία αποβάλλεται το άζωτο από τον κάθε οργανισμό αναφέρει ότι εξαρτάται από το στάδιο εξέλιξης, τόσο του οργανισμού όσο και του ίδιου του περιβάλλοντος (University of California). Με βάση λοιπόν αυτήν τη θεωρία, τα περισσότερα υδρόβια πλάσματα, όπως ψάρια, ασπόνδυλα και αμφίβια, αποβάλλουν το άζωτο με τη μορφή μικρών μορίων αμμωνίας, η παραγωγή της οποίας απαιτεί την κατανάλωση μιας πολύ μικρής ποσότητας ενέργειας (University of California; The Biology Web Home Page, 2006).

Ωστόσο, πολλά είναι και τα ζώα, όπως τα επίγεια αμφίβια και τα θηλαστικά, που εμφανίζουν μια πιο εξελιγμένη διαδικασία αποικοδόμησης των πουρινών, μετατρέποντας την αμμωνία σε ουρία. Η ουρία αποτελεί μια επίσης υδατοδιαλυτή ουσία που δεσμεύεται με μια μέτρια ποσότητα νερού και αποβάλλεται μέσω των ούρων (University of Cincinnati, 2006).

Τα περισσότερα ζώα διαθέτουν το ενζυμο ουρικάση, το οποίο είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή της ουρίας σε ποικίλες μορφές, ανάλογα με το είδος του ζώου (Sanchez-Lozada et al, 2006). Συγκεκριμένα, τα θηλαστικά εξαιρώντας τα πρωτεύοντα, εκκρίνουν την αλλαντοΐνη, μια πρόδρομη ουσία της ουρίας που δημιουργείται μετά από οξείδωση του ουρικού, παρουσία του ενζύμου ουρικάση. Ωστόσο, για την παραγωγή της ουρίας τα



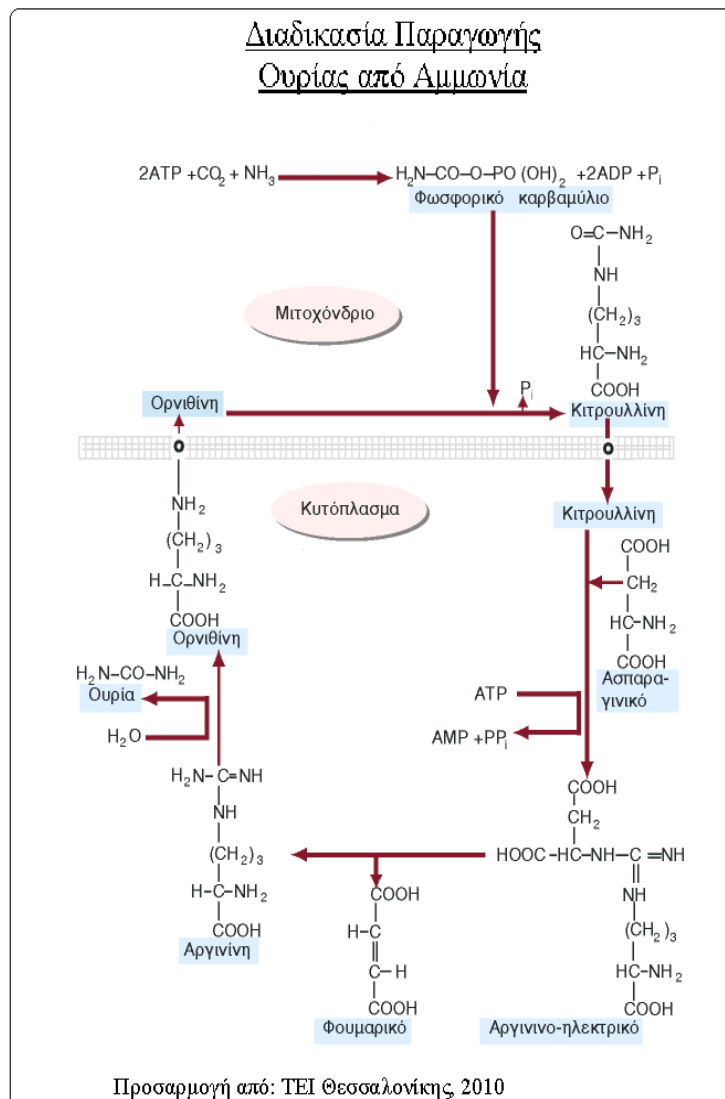
τελεόστεα ψάρια εκκρίνουν πρώτα αλλαντοΐνη, που με ενυδάτωση μετατρέπεται σε αλλαντοϊκό οξύ. Η διαδικασία αυτή γίνεται ακόμα πιο πολύπλοκη για τα αμφίβια και τα περισσότερα είδη ψαριών, καθώς τα αλλαντοϊκό υδρολύεται δίνοντας δύο μόρια ουρίας και γλυοξιλικού (Stryer, 1997).

Τέλος, σε κάποια είδη ασπόνδυλων ψαριών, η ουρία μετατρέπεται σε αμμώνιο και διοξειδίο του άνθρακα μετά από υδρόλυση. Με βάση τα συγκεκριμένα αποτελέσματα, γίνεται φανερό πόσο καταλυτικό παράγοντα έχει παίξει η εξέλιξη, ακόμα και στη διαδικασία αποικοδόμησης των πουρινών (Stryer, 1997). Αξίζει να αναφερθεί ότι σε αυτά τα ζώα, τα επίπεδα του

ουρικού οξέος φτάνει 0,5-2 mg/dl (Sanchez-Lozada et al, 2006).

Η ουρία παράγεται στο ήπαρ μέσω ενός μονοπατιού που απαιτεί περισσότερη ενέργεια από αυτή που δαπανάται για την παραγωγή της αμμωνίας (The Biology Web Home Page, 2006). Η διαδικασία παραγωγής της για μερικούς οργανισμούς αποτελεί τη μοναδική οδό αποβολή της αμμωνίας. Αυξημένα επίπεδα αμμωνίας μπορεί να οδηγήσουν ακόμα και σε δυσλειτουργία του εγκεφάλου και κόμα. Ο κύκλος της ουρίας, όπως προαναφέρθηκε, λαμβάνει μέρος στο ήπαρ, το οποίο διαθέτει δύο συστήματα υπεύθυνα για τη μετατροπή της αμμωνίας σε ουρία (Groppe et al, 2007).

Το πρώτο από αυτά τα δυο συστήματα είναι τα περιπυλαία κύτταρα του ήπατος, υπεύθυνα για την παραγωγή της ουρίας. Χαρακτηριστικά, η αμμωνία από τροφής και εντερικής βακτηριακής σύνθεσης περνάει στην κυκλοφορία του αίματος. Μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας, η αμμωνία έρχεται σε επαφή με τα ηπατικά κύτταρα και συγκεκριμένα τα περιπυλαία, ενεργοποιώντας τη σύνθεση ουρίας. Τα κύτταρα αυτά του ήπατος είναι υπεύθυνα και για την αποικοδόμηση περίπου όλων των αμινοξέων. Συνέπεια αυτού είναι η άμεση μετατροπή της αμμωνίας που παράγεται, σε ουρία. Παρόλα αυτά, σε μερικές περιπτώσεις τα περιπυλαία κύτταρα

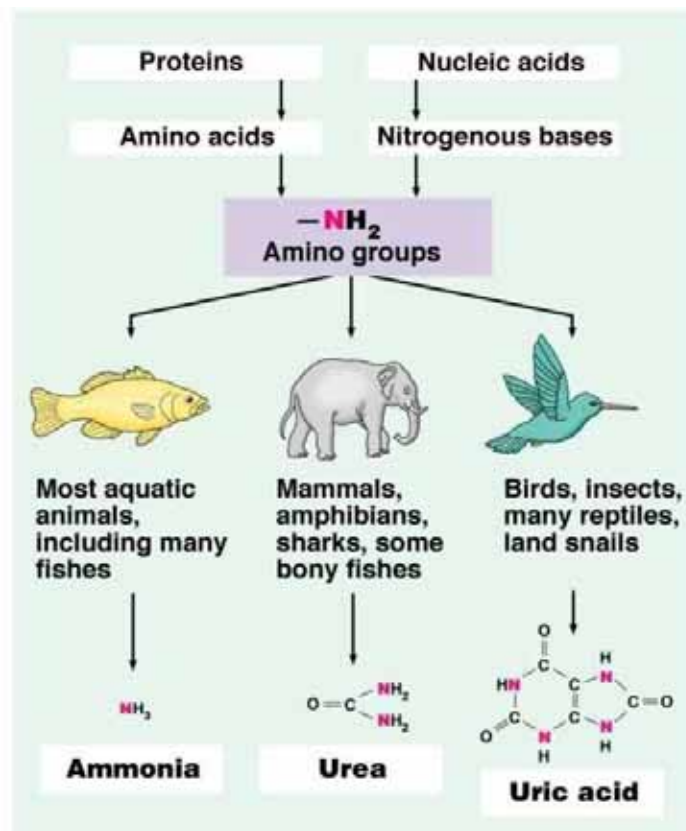


(9)

αδυνατούν να χρησιμοποιήσουν όλη την ποσότητα αμμωνίας που παράχθηκε. Τότε είναι που ξεκινάει το δεύτερο σύστημα, μια άλλη ομάδα ηπατοκυττάρων, τα περιφλεβικά, που χρησιμοποιούν την ποσότητα αμμωνίας που παρέμεινε μετά από τη σύνθεση της ουρίας, παράγοντας γλουταμίνη (Gropper et al, 2007).

Τέλος, υπάρχουν και οι οργανισμοί που ζουν σε περιοχές με περιορισμένη ποσότητα νερού. Αποτέλεσμα αυτού είναι οι οργανισμοί να επιβιώνουν εξοικονομώντας υγρά, ακόμα και αν αυτό σηματοδοτεί τη μειωμένη απώλεια ούρων. Τέτοιου είδους οργανισμοί είναι τα έντομα, τα ερπετά, τα πουλιά και τα σκυλιά Δαλματίας, που μετατρέπουν την αμμωνία σε ουρικό οξύ, μια ουσία μη ιδιαίτερα τοξική, αδιάλυτη ακόμα και σε όξινο pH, καθώς η οξύτητα του ουρικού οξέος μπορεί να φτάσει ακόμα και το 5.4

(Stryer, 1997). Η αποβολή της γίνεται ακόμα και με ελάχιστη ποσότητα νερού λόγω της μειωμένης του τοξικότητας (University of Cincinnati, 2006; The Biology Web Home Page, 2006). Συγκεκριμένα, τα ερπετά και τα πτηνά της ξηράς αποβάλουν όξινα ούρα, πλούσια σε κρυστάλλους ουρικού οξέος (το λευκό υλικό που παρατηρείται στα περιττώματα των



Προσαρμογή από: Saint Anselm College, 2001

(10)

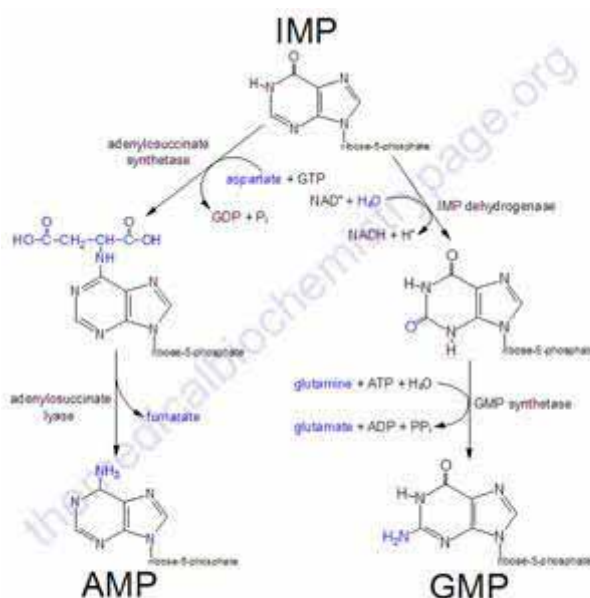
συνέπεια τα φυσιολογικά επίπεδα του ουρικού να είναι μεγαλύτερα και συγκεκριμένα 3-10 mg/dl. Με βάση τα όσα αναφέρει και υποστηρίζει η ανθρωπολογία, αυτή η μετάλλαξη συνέβη πριν από 20 εκατομμύρια χρόνια με στόχο τη δημιουργία ενός μηχανισμού ισορροπίας της απώλειας των αντιοξειδωτικών ουσιών. Συγκεκριμένα, υποστηρίζεται ότι ο οργανισμός του ανθρώπου προσπάθησε να αντιμετωπίσει την ενδογενή απώλεια βιταμίνης C αναπτύσσοντας μια νέα αντιοξειδωτική ουσία, δηλαδή το ουρικό οξύ (AMES et al, 1981).

πτηνών είναι το ουρικό οξύ) (Stryer, 1997; The Biology Web Home Page, 2006). Η διαδικασία παραγωγής του ουρικού οξέος θα αναλυθεί στη συνέχεια. Όσον αφορά στους ανθρώπους, σαν όλα τα θηλαστικά, εκτός από τα σκυλιά Δαλματίας, αποβάλλουν τη μεγαλύτερη ποσότητα αμμωνίας με τη μορφή ουρίας, ωστόσο μια μικρή ποσότητα είναι με τη μορφή ουρικού (University of Cincinnati, 2006). Όσον αφορά στον άνθρωπο και λίγα ήδη πιθήκων, λόγω της εξέλιξης και της μετάλλαξης των γονιδίων, το ένζυμο της ουρικής έχει κωδικοποιηθεί, με

1.4 Μεταβολικό Μονοπάτι Πουρινών

Όπως προαναφέρθηκε, πολλοί οργανισμοί, ανάμεσα σε αυτούς και ο άνθρωπος, αποβάλλουν μερικώς ή ολικώς την περίσσεια αζώτου με τη μορφή ουρικού οξέος, ώστε να αποταμιεύσουν μια ποσότητα νερού. Το ουρικό οξύ αποβάλλεται σε φυσιολογικές καταστάσεις μέσω των ούρων.

Παρόλα αυτά, το πεπτικό σύστημα έχει την ικανότητα να αποβάλλει καθημερινά ουρικό οξύ, έως και την ποσότητα των 200 mgr. Η διαδικασία παραγωγής του ουρικού οξέος ξεκινά από τη μετατροπή της 5-φωσφορικής ριβόζης σε ινοσινικό οξύ (ένωση IMP), μια διαδικασία που αναλύθηκε εκτενώς παραπάνω (Ενότητα 1.3) (Gropper et al, 2007). Η ένωση IMP είναι απαραίτητη για την παραγωγή



(11)

των ενώσεων AMP (μονοτριφωσφορική αδενοσίνη) και GMP (μονοφωσφορική γουανοσίνη), ωστόσο, η πορεία αυτή έχει και ένα ενδιάμεσο στάδιο (Gropper et al, 2007; The Medical Biochemistry Page, 2010). Για την παραγωγή της ένωσης AMP, η ένωση IMP αρχικά αντιδρά με ένα μόριο ασπαρτάμης και ένα μόριο GTP (τριφωσφορική γουανοσίνη) με προϊόντα ένα μόριο GDP και μια φωσφορική ρίζα. Στο δεύτερο στάδιο, γίνεται αντίδραση με φουμαρικό οξύ παράγοντας το μόριο AMP (The Medical Biochemistry Page, 2010).

Αντίστοιχα, για την παραγωγή του GMP, το IMP αρχικά αντιδρά με ένα μόριο NAD⁺ παρουσία του ενζύμου IMP δεϋδρογενάση και στη συνέχεια με ένα μόριο γλουταμίνης, ένα μόριο ATP και ένα νερού, παρουσία της GMP συνθετάσης, παράγεται το GMP. Προϊόντα αυτής της ένωσης αποτελούν στο πρώτο στάδιο ένα μόριο NADH, ένα άτομο H⁺ και η 5-φωσφορική ριβόζη και στο δεύτερο γλουταμίνη, ADP, μια φωσφορική ρίζα και η μονοφωσφορική γουανίνη (The Medical Biochemistry Page, 2010). Η διαδικασία μετατροπής της ένωσης IMP σε AMP και GMP παρουσιάζεται στην Εικόνα 11

Οι δυο αυτές ενώσεις, AMP και GMP, καθώς επίσης η XMP (μονοφωσφορική ξανθοσίνη), μεταβολίζονται καταλήγοντας στην παραγωγή του ουρικού οξέος. Να σημειωθεί ότι η AMP μεταβολίζεται προς ουρικό μέσω δυο μεταβολικών μονοπατιών. Τα

μεταβολικά μονοπάτια μετατροπής των AMP, GMP και XMP σε ουρικό οξύ αναλύονται στην Εικόνα 12. Περιληπτικά, η πορεία σύνθεσης ουρικού οξέος από τα παραπάνω συστατικά είναι (The Medical Biochemistry Page, 2010).

Πορεία μετατροπής της AMP σε ουρικό οξύ (1)

- Αντίδραση της AMP με ένα μόριο νερού με αποτέλεσμα την παραγωγή ενός μορίου αδενοσίνης και μιας φωσφορικής ρίζας. Η αντίδραση γίνεται παρουσία του ενζύμου νουκλεοτιδάση
- Αντίδραση με ένα μόριο νερού παράγοντας ένα κατιόν αμμωνίου και ένα μόριο ινοσίνης. Η αντίδραση γίνεται παρουσία της διαμινικής αδενοσίνης
- Αντίδραση με μια φωσφορική ρίζα παράγοντας ένα μόριο μονοφωσφορικής ριβόζης και ένα υποξανθίνης. Η αντίδραση καταλύεται από τη φωσφορυλάση πουρίνης (PNP)
- Αντίδραση παρουσία οξυγόνου και νερού παράγοντας υπεροξειδίο του υδρογόνου και ξανθίνη. Καταλύτης της αντίδρασης είναι η οξειδάση της ξανθίνης
- Αντίδραση παρουσία οξυγόνου και νερού παράγοντας υπεροξειδίο του υδρογόνου και ουρικό οξύ. Η αντίδραση καταλύεται παρουσία της οξειδάσης της ξανθίνης

Πορεία μετατροπής της AMP σε ουρικό οξύ (2)

- Αντίδραση της AMP παρουσία την διαμινικής AMP παράγει ένα μόριο 5-φωσφορικής ριβόζης
- Αντίδραση με ένα μόριο νερού, παρουσία νουκλεοτιδάσης, έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενός μορίου ινοσίνης και μιας φωσφορικής ρίζας.
- Αντίδραση με μια φωσφορική ρίζα παράγοντας ένα μόριο μονοφωσφορικής ριβόζης και ένα υποξανθίνης. Η αντίδραση καταλύεται από τη φωσφορυλάση πουρίνης (PNP)
- Αντίδραση παρουσία οξυγόνου και νερού παράγοντας υπεροξειδίο του υδρογόνου και ξανθίνη. Καταλύτης της αντίδρασης είναι η οξειδάση της ξανθίνης
- Αντίδραση παρουσία οξυγόνου και νερού παράγοντας υπεροξειδίο του υδρογόνου και ουρικό οξύ.
- Η αντίδραση καταλύεται παρουσία της οξειδάσης της ξανθίνης

Πορεία μετατροπής της GMP σε ουρικό οξύ

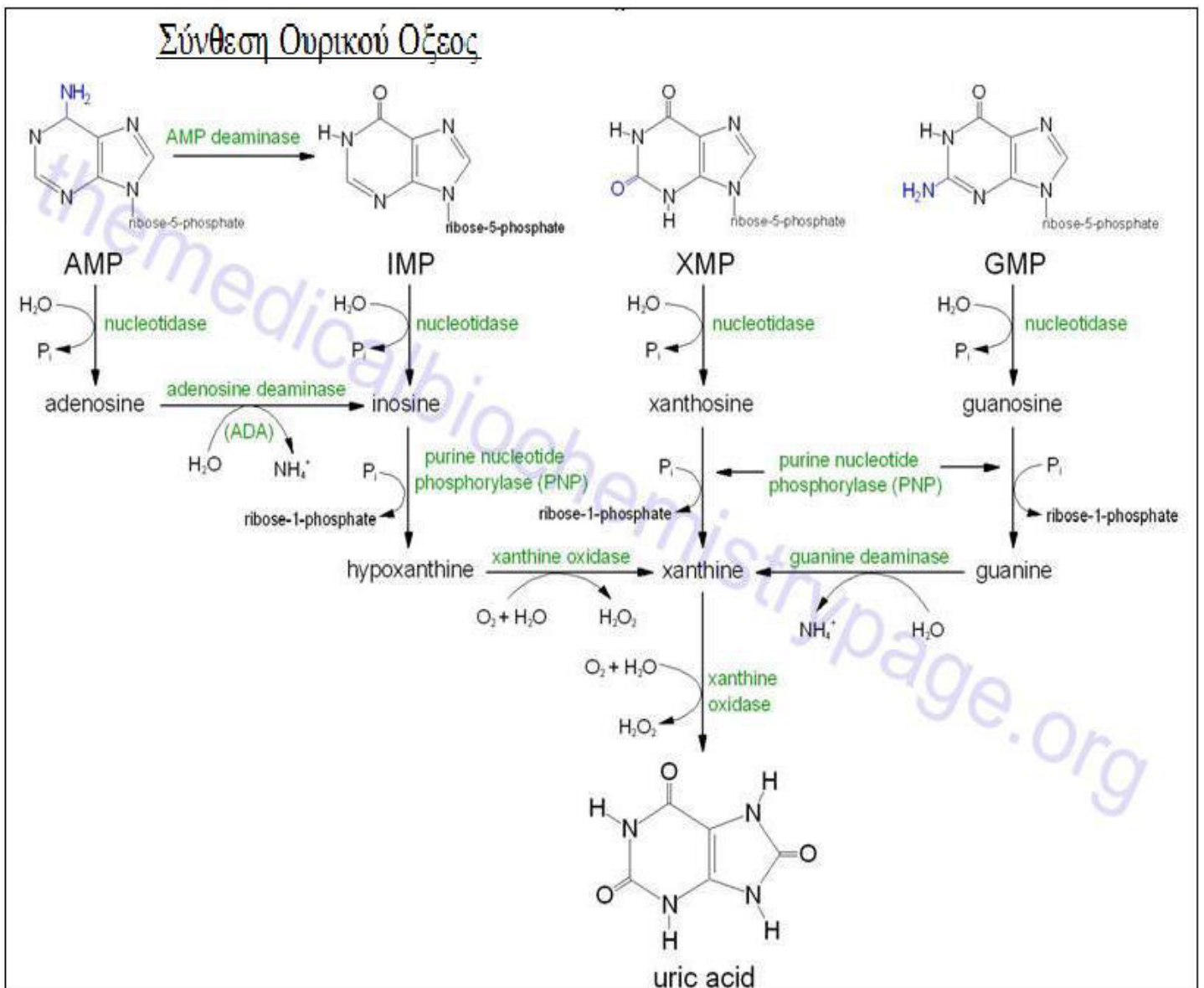
- Αντίδραση της GMP με ένα μόριο νερού με αποτέλεσμα την παραγωγή ενός μορίου γουανοσίνης και μιας φωσφορικής ρίζας. Η αντίδραση γίνεται παρουσία του ενζύμου νουκλεοτιδάση
- Αντίδραση με μια φωσφορική ρίζα παράγοντας ένα μόριο μονοφωσφορικής ριβόζης και ένα γουανίνης. Η αντίδραση καταλύεται από τη φωσφορυλάση πουρίνης (PNP)
- Αντίδραση με ένα μόριο νερού παράγοντας ένα κατιόν αμμωνίου και ένα μόριο ξανθίνης. Η αντίδραση γίνεται παρουσία της διαμινικής γουανίνης
- Αντίδραση παρουσία οξυγόνου και νερού παράγοντας υπεροξείδιο του υδρογόνου και ουρικό οξύ. Καταλύτης της αντίδρασης είναι η οξειδάση της ξανθίνης

Πορεία μετατροπής της XMP σε ουρικό οξύ

- Αντίδραση της XMP με ένα μόριο νερού, με αποτέλεσμα την παραγωγή ενός μορίου ξανθοσίνης και μιας φωσφορικής ρίζας. Η αντίδραση γίνεται παρουσία του ενζύμου νουκλεοτιδάση
- Αντίδραση με μια φωσφορική ρίζα παράγοντας ένα μόριο μονοφωσφορικής ριβόζης και ένα ξανθίνης. Η αντίδραση καταλύεται από τη φωσφορυλάση πουρίνης (PNP)
- Αντίδραση παρουσία οξυγόνου και νερού παράγοντας υπεροξείδιο του υδρογόνου και ουρικό οξύ. Καταλύτης της αντίδρασης είναι η οξειδάση της ξανθίνης

Από όλα τα ένζυμα που συμμετέχουν στην παραγωγή του ουρικού οξέος, η διαμινική αδενοσίνη είναι αυτή που καταλύει τη μετατροπή της αδενοσίνης σε ινοσίνη. Έλλειψη του συγκεκριμένου ενζύμου είναι ικανή να εμποδίσει την ολοκλήρωση της παραγωγής του ουρικού, δημιουργώντας μια διαταραχή επανομαζόμενη σοβαρή συνδυαστική ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού (Gropper et al, 2007).

Ωστόσο, υπάρχουν παθολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν τη διαδικασία παραγωγής ή την απέκκριση του ουρικού. Συγκεκριμένα, σε παθήσεις όπως η ουρική αρθρίτιδα και η νεφρική ανεπάρκεια, το ουρικό οξύ είτε παράγεται σε μεγάλο βαθμό, είτε δεν μπορεί να απεκκριθεί από τον οργανισμό, με αποτέλεσμα την αύξηση, σε επικίνδυνο βαθμό, των επιπέδων του στο αίμα. Συνέπεια αυτής της κατάστασης αποτελεί η συσσώρευση κρυστάλλων ουρικού οξέος στις αρθρώσεις. Ωστόσο, σε καταστάσεις έλλειψης οξυγόνου, ποικίλα στάδια της παραγωγής του ουρικού επηρεάζονται, με συνέπεια την ελλιπή αποβολή της περίσσειας αζώτου. Σε τέτοιου είδους καταστάσεις, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η εντερική ισχαιμία, υπάρχει πιθανότητα η αφυδρογονάση της ξανθίνης να μετατραπεί στην οξειδάση της ξανθίνης. Αυτό σημαίνει ότι οι ιστοί επανοξυγώνονται, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του υπεροξειδίου και των ελευθέρων ριζών και την περαιτέρω βλάβη των ήδη τραυματισμένων ιστών (Gropper et al, 2007).



1.5 Επιδράσεις ουρικού οξέος στον οργανισμό του ανθρώπου

Οι λειτουργίες του ουρικού οξέος είναι ποικίλες και ιδιαίτερα σημαντικές για τη ζωή του ανθρώπου:

- Αντιοξειδωτική ικανότητα, κυρίως ως προς την αντίδραση με ρίζες υδροξυλίου και υποχλωριώδους οξέος, μετατρέποντας τις επιβλαβείς αυτές ρίζες σε αβλαβή, ακίνδυνα προϊόντα (αλλαντοινή, αλλαντίνη, γλυκοξυλάση, ουρία και οξαλοξικό)
- Οξειδωτικό συνένζυμο αντιδράσεων στις οποίες συμμετέχει το ένζυμο κυκλογενάση
- Μεμονωμένα σε ποικίλες λειτουργίες των οργάνων, το ουρικό οξύ προστατεύει τον οργανισμό από τη φθορά που προκαλείται λόγω της επαναιμάτωσης από αδρανοποιημένα κοκκιοκύτταρα. Τα κύτταρα αυτά είναι γνωστά για την παραγωγή μιας ποικιλίας ριζών και οξειδωτικών
- Αποτρέπει την οξειδωτική απενεργοποίηση των ενδοθηλιακών ενζύμων, όπως η κυκλογενάση, η αγγειοτενσίνη και το μετατρεπτικό ένζυμο
- Αξίζει να αναφερθεί ότι τα μικροαγγεία του ενδοθηλίου αποτελούν μια σημαντική πηγή παραγωγής του ουρικού οξέος. Συγκεκριμένα, υπάρχει μια χαρακτηριστική θέση στο μυοκάρδιο του ανθρώπου, υπεύθυνη για την ανεξάρτητη ενδογενή παραγωγή του οξέος
- Διατηρεί την ικανότητα του ενδοθηλίου να επηρεάζει την αγγειακή διαστολή σε καταστάσεις οξειδωτικού στρες, δημιουργώντας ιδιαίτερου είδους σχέση μεταξύ της μορφής του ουρικού και της ανάγκης για μια βιολογικά δυνατή διάσπαση ριζών και αντιοξειδωτικών
- Παίζει έναν αξιοσημείωτο ρόλο στη μείωση των επιπέδων αυτοοξειδωσης των λιπιδίων στο πλάσμα του αίματος
- Τέλος, το ουρικό οξύ έχει πρόσβαση σε όλα τα διαμερίσματα εξωκυττάρων υγρών, εξαιρώντας το πλάσμα της λέμφου, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το εξωκυττάριο, το αρθρικό, το ενδοφθάλμιο και το αμνιακό, καθώς και την αναπνευστική οδό. Συνεπώς, το ουρικό οξύ δε διασπάται με τις ενζυματικές διασπάσεις των υπεροξειδίων της δισμουτάσης, της καταλάσης και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (Becker, 1993).

Η μεγαλύτερη και ίσως σημαντικότερη λειτουργία του ουρικού οξέος είναι η αντιοξειδωτική του δράση, σε κυτταρικό και γενετικό επίπεδο, που οφείλεται σε ένα διπλό

μηχανισμό. Το ουρικό οξύ έχει την ικανότητα να αντιδρά και συγκεκριμένα να εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες, μετατρέποντας αυτές σε αλλαντοΐνη, οξονικό και παραβανικό οξύ και σχηματίζει σύμπλοκα με τον τρισθενή σίδηρο (Fe^{3+}), δεσμευοντάς τον και αναστέλλοντας την οξειδωση του ασκορβικού οξέος (Mikami, 2000).

Το ουρικό οξύ αποτελεί την κύρια άμυνα του οργανισμού έναντι των ελευθέρων ριζών. Ελεύθερη ρίζα είναι η ουδέτερη ή φορτισμένη οντότητα που αποτελείται από ένα άτομο ή ένα σύνολο ατόμων με ένα ή περισσότερα αζευγάρωτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τροχιά τους. Τα αζευγάρωτα ηλεκτρόνια χαρακτηρίζονται από μια τάση για ανταλλαγή/ μεταφορά σε κάποια άλλη ένωση, με αποτέλεσμα η ένωση που τις περιέχει να εμφανίζει μια έντονη αστάθεια και δραστηριότητα σε χημικό και φυσικό επίπεδο. Συγκεκριμένα, αυτό που επιδιώκει μια ελεύθερη ρίζα είναι, με βάση πάντα την αναγλωξειδωτική της ικανότητα, να αποσπάσει ένα ηλεκτρόνιο από μια γειτονική ένωση αποκτώντας έτσι σταθερότητα και μετατρέποντας το διπλανό μόριο σε μια ελεύθερη ρίζα. Ο διαχωρισμός και η ονομασία των οξειδωτικών ριζών γίνεται βασιζόμενη στο χημικό στοιχείο που βρίσκεται στην εξωτερική τροχιά του αζευγάρωτου ηλεκτρονίου. Τα χημικά στοιχεία που μπορεί να περιέχουν τις βιολογικά ελεύθερες ρίζες, είναι το οξυγόνο, ο άνθρακας, το άζωτο και το χλώριο (Γερογιάννης & Γουργουλιάνης, 2006).

Από πλευράς βιολογίας, οι πιο σημαντικές ελεύθερες ρίζες είναι του οξυγόνου, που παρά τη μοναδική αξία του για την επιβίωση του ατόμου, σε μερικές περιπτώσεις έχει την ικανότητα δημιουργίας μιας σειράς ενώσεων χημικά ενεργών που είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη του οξειδωτικού στρες. Το οξειδωτικό στρες είναι μια κατάσταση υπερβολικής συσσώρευσης οξειδωτικών ριζών. Η αιτία εμφάνισης του οξειδωτικού στρες είναι είτε η αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών, είτε η μειωμένη ικανότητα ανταπόκρισης του αντιοξειδωτικού συστήματος (Γερογιάννης & Γουργουλιάνης, 2006).

Οι ελεύθερες ρίζες που είναι πιο συχνά υπεύθυνες για την παραγωγή του οξειδωτικού στρες είναι οι ρίζες οξυγόνου, υδροξυλίου και υπεροξειδίου, καθώς επίσης και άλλες μορφές χωρίς αζευγάρωτα ηλεκτρόνια, όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου και η μονή ρίζα οξυγόνου. Όπως προαναφέρθηκε, οι ελεύθερες ρίζες αποσπούν ηλεκτρόνια από κάποια γειτονικά τους μόρια, προκαλώντας το χημικό φαινόμενο της οξειδωσης. Ωστόσο, στους ζωντανούς οργανισμούς οι ελεύθερες ρίζες μπορεί να οξειδώσουν κάθε είδους μακροθρεπτικό συστατικό (πρωτεΐνες, λίπη και υδατάνθρακες). Αυτές οι οξειδώσεις οδηγούν σε μια σειρά κυτταρικών βλαβών, υπεύθυνες για την εμφάνιση φαινομένων όπως η κυτταρική απόπτωση ή ακόμα και νέκρωση. Αν οι οξειδώσεις αυτές μεταφερθούν στο ιστικό επίπεδο είναι ικανές να προκαλέσουν πρόιμη γήρανση,

αυξάνοντας τον κίνδυνο για την εμφάνιση ποικίλων νοσημάτων, όπως εγκεφαλικά επεισόδια, εμφράγματα, σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία, ρευματοειδή αρθρίτιδα, νόσο του Crohn, νόσο του Parkinson κ.α. (Γερογιάννης & Γουργουλιάνης, 2006).

Τέλος, οι ελεύθερες ρίζες παράγονται στο κύτταρο και συγκεκριμένα στην κυτταρική μεμβράνη, στα μιτοχόνδρια, στα υπεροξειδωσώματα, στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στο κυτταρόπλασμα. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την παραγωγή των ριζών και κατ' επέκταση και την ανάγκη του ανθρώπου για αντιοξειδωτικές ενώσεις είναι:

- Η ιονίζουσα ακτινοβολία. Φυσικός παράγοντας που προάγει την παραγωγή ελευθέρων ριζών μέσω της ραδιόλυσης και της φωτόλυσης
- Η υπεριώδης ακτινοβολία. Φυσικός παράγοντας που προάγει την παραγωγή ελευθέρων ριζών μέσω της ραδιόλυσης και της φωτόλυσης
- Το όζον. Χημικός παράγοντας που προάγει την παραγωγή των ριζών υπεροξειδίων αντιδρώντας με συστατικά που έχουν ως βάση τη φαινόλη
- Οι αρωματικοί πολυκλινικοί υδρογονάνθρακες. Χημικός παράγοντας που διεγείρει την παραγωγή των ριζών ενεργοποιώντας το κυτόχρωμα P₄₅₀.
- Μερικά φάρμακα. Διεγείρουν την παραγωγή των ριζών ενεργοποιώντας το κυτόχρωμα P₄₅₀.
- Τα βακτήρια. Βιολογικός παράγοντας παραγωγής ριζών.
- Μερικά αντισώματα. Βιολογικός παράγοντας παραγωγής ριζών.
- Άλλοι μολυσματικοί παράγοντες.

(Γερογιάννης & Γουργουλιάνης, 2006).

Το ουρικό οξύ προστατεύει τα βιολογικά συστήματα (λιπίδια, ένζυμα, νουκλεοτίδια, κύτταρα, όργανα και αντιδράσεις) από πιθανή οξειδωτική βλάβη. Συγκεκριμένα, αντιδρά πολύ γρήγορα με το όζον, αναστέλλοντας ή προκαλώντας μια πολύ μικρή σε βαθμό οξείδωση των λιπιδίων του πλάσματος, των λιποπρωτεϊνών και των ακόρεστων λιπαρών οξέων από το όζον, τον αιθέρα και το χαλκό (Cross et al, 1992; Giamalva et al, 1985; Meadows et al, 1986; Esturbauer et al, 1989).

Όσον αφορά χαρακτηριστικά στην οξείδωση από χαλκό, το ουρικό οξύ έχει δέκα φορές μεγαλύτερη αντιοξειδωτική δράση από το ασκορβικό οξύ (Esturbauer et al, 1989). Επίσης, το ουρικό αναστέλλει ή καθυστερεί την υπεροξειδωση των λιπιδίων του πλάσματος και των ερυθροκυττάρων στις μεμβράνες των λιπαρών οξέων, προλαμβάνοντας μια πιθανή λύση των ερυθροκυττάρων (Frei et al, 1988; Ames et al, 1981; Smith et

Lawing, 1983; Wayner et al, 1985; Miki et al, 1989). Ωστόσο, εκτός από την αναστολή της αυτοοξειδωσης των λιπιδίων, το ουρικό προστατεύει και ποικίλες αζωτούχες βάσεις, όπως τη θυμίνη, τη γουανίνη και την ουρακίλη από το όζον και την παραγωγή των υποβαθμισμένων προϊόντων αλλαντοΐνη και ουρία (Meadows et al, 1986). Επίσης, τα νιτρικά που παράγονται προκαλούν οξειδωση της μυοσφαιρίνης, ενώ εμποδίζεται και η οξειδωση της μεταμυογλοβίνης από υπεροξείδιο του υδρογόνου (Smith et al, 1991; Arduini et al, 1992; Arduini et al, 1992). Όσον αφορά στη δραστικότητα των ενζύμων, το ουρικό προστατεύει ενεργά τις ρίζες υδροξυλίου που παράγονται παρουσία του ασκορβικού (Mordente et al, 1987). Ομοίως με την α1- αντιπροτεάση, η οποία δεν αναστέλλεται από το OH αν δεν υπάρχει ταυτόχρονη παρουσία ουρικού και ασκορβικού (Aguoma et Halliwell, 1989).

Το ουρικό οξύ παρουσιάζει σημαντική επίδραση και στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος (Persky et al, 1979; Brand et al, 1985; Agamah et al, 1991). Συγκεκριμένα, η μεγαλύτερη παραγωγή ουρικού οξέος στο καρδιαγγειακό σύστημα εμφανίζεται στο τείχος των αγγείων, κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα του μικροκαρδιαγγειακού συστήματος (Jarasch et al, 1981; Nees et al, 1985; Jarasch et al, 1986). Το ουρικό απελευθερώνεται στα ενδοθηλιακά και εκτοθηλιακά υγρά των διαμερισμάτων (Becker et Gerlach, 1987; Nees et al, 1984; Obst & Kammermeier, 1990). Επιπρόσθετα, από πειράματα που έγιναν βρέθηκε ότι τα υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος εμφανίζονται μέσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα (Becker et Gerlach, 1987). Αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει οξειδωση, με συνέπεια την εμφάνιση κατεστραμμένων κυττάρων και την αύξηση της ευαισθησίας στις πολυάριθμες ενδοθηλιακές λειτουργίες (Becker, 1993). Επιπλέον, το ουρικό μεταφέρεται στα ερυθροκύτταρα, στα ηπατοκύτταρα και σε μερικές περιπτώσεις ακόμα και στα κύτταρα του καρδιακού μυ, δίνοντας τη δυνατότητα στο ουρικό να δράσει σαν μια ουσία ενδοκυτταρικού καθαρισμού, εξαιρώντας αυτά στα οποία δημιουργήθηκε αρχικά (Kolassa et al, 1970; Kroll et al, 1992).

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως υψηλά επίπεδα ουρικού στο πλάσμα του αίματος έχουν συσχετιστεί και θεωρούνται υπεύθυνα για την εμφάνιση μιας σειράς δυσμενών επιπτώσεων, όπως:

- Προαγωγή της οξειδωσης της LDL-χοληστερόλης
- Παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και κατ' επέκταση του οξειδωτικού στρες
- Σε συνδυασμό με τις παραπάνω επιπτώσεις, συσσώρευση του ουρικού συμβάλλει στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης (Ward, 1998; De Scheerder, 1991)

- Εμφάνιση δυσλειτουργίας της εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής από το ενδοθήλιο, εξαιτίας της μειωμένης απελευθέρωσης μονοξειδίου του αζώτου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Waring et al, 2000)
- Προαγωγή του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων (αυτό έχει διαπιστωθεί μόνο σε πειραματικό επίπεδο)
- Αύξηση της απελευθέρωσης ιντερλευκίνης-1β και ιντερλευκίνης-6
- Αύξηση του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α) από τα μονοκύτταρα (Mazzali et al, 2002; Netea et al, 1997)
- Συσχέτιση με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων, ενός γνωστού παράγοντα κινδύνου για πιθανή εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων (Iribarren et al, 1999)
- Συστηματική μόλυνση (Anker et al, 2003)
- Αύξηση των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) (Saito et al, 2003)
- Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Farquharson et al, 2002)
- Εμφάνιση υπέρτασης και καρδιαγγειακών παθήσεων (Doehner et al, 2002; YFeig et Johnson, 2003)

Σε ασθενείς και συγκεκριμένα, σε ανθρώπους που αντιμετωπίζουν στεφανιαία σύνδρομο, αυξάνεται η συγκόλληση των αιμοπεταλίων, που αποτελεί την πρόδρομη ένδειξη για τη μελλοντική εμφάνιση θρόμβωσης (Ginsberg et al, 1997)

Το ουρικό οξύ διεγείρει την έκκριση από τα λεία μυϊκά ή τα ενδοθηλιακά κύτταρα ή και από τα δυο της CRP, αυξάνοντας τα επίπεδά της από τρεις έως 48 ώρες και μέχρι τρεις ώρες αντίστοιχα. Η παρατήρηση ότι το ουρικό ενεργοποιεί τα λεία μυϊκά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα δημιούργησε στον άνθρωπο την ανάγκη να εξερευνήσει τις επιπτώσεις του ουρικού στον πολλαπλασιασμό και τη διαίρεση του κυττάρου. Τα συμπεράσματα της έρευνας ήταν ότι το οξύ διεγείρει την ενσωμάτωση της 3H-θυμιδίνης για εικοσιτέσσερις ώρες, αναστέλλει τη σύνθεση του DNA στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ υπήρξε και παράλληλη συσχέτιση με αλλαγές στον αριθμό των κυττάρων. Ωστόσο, επαρκής συγκέντρωση ουρικού μπορεί να διεγείρει τη σύνθεση DNA, αν τα επίπεδά του στα λεία μυϊκά είναι 8,6 mg/dl, ενώ αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό κατά 50%, αν τα επίπεδα του στα ενδοθηλιακά κύτταρα βρίσκονται ανάμεσα στα 6 με 9 mg/dl (Ridker et al, 2002) .

Το ουρικό οξύ επηρεάζει τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, που αποτελεί γνωστό παράγοντα συστηματικής μόλυνσης, καθώς και παράγοντα πρόβλεψης των

καρδιαγγειακών παθήσεων πολύ καλύτερο από την LDL χοληστερόλη (Ridker et al, 2002). Στη συνέχεια, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη συμμετέχει και επηρεάζει ποικίλα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού, όπως η καρδιαγγειακή νοσηρότητα, στην οποία παίζει καθοριστικό παράγοντα, καθώς και η λευκοκυτταρική ενεργοποίηση και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία της αθηροσκλήρωσης, διαδικασίες στις οποίες συμβάλλει άμεσα (Ridker, 2001; Ridker et al, 2002; Torzewski et al, 2000; Pasceri et al, 2001).

Εν κατακλείδι, το ουρικό οξύ και συγκεκριμένα τα αυξημένα επίπεδα ουρικού έχουν συσχετιστεί με ποικίλες παθήσεις, για πολλές από τις οποίες αποτελεί παράγοντα εμφάνισης ή επιδείνωσης (Perlistein et al, 2004). Μερικές από αυτές αποτελούν τα καρδιαγγειακά, η υπέρταση και η νεφρική ανεπάρκεια, που θα αναφερθούν εκτενώς στο τρίτο κεφάλαιο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

2.1 Εισαγωγή

Η ουρική αρθρίτιδα είναι μια ετερογενής νόσος, της οποίας συνήθως προηγείται υπερουριχαιμία για βραχύ ή μακρό χρονικό διάστημα και χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου στις αρθρώσεις, στους τένοντες, στους ορογόνους θύλακες, στον υποδόριο ιστό και στους νεφρούς. Η μεταβολική διαταραχή στην οποία οφείλεται η νόσος είναι η υπερουριχαιμία, η οποία ωστόσο από μόνη της δεν αποτελεί νόσο (Σωτηρίου & Ράπτη, 2006; Φερτάκης, 1996).

Το ουρικό οξύ αποτελεί το τελικό προϊόν του μεταβολισμού της πουρίνης. Όταν τα επίπεδά του φτάσουν στο όριο της φυσιολογικής διαλυτότητας του στο αίμα μπορεί να αποκρυσταλλωθεί σε μονονάτριο ουρικού οξέος (MSU) στους ιστούς και να προκαλέσει την ουρική αρθρίτιδα. Η ουρική αρθρίτιδα επηρεάζει τουλάχιστον το 1% του πληθυσμού στις Δυτικές χώρες και είναι η πιο συνηθισμένη φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων σε άνδρες άνω των 40 ετών (Terkeltaub, 2003; Saag et al, 2005).

Τα κλινικά στάδια της ουρικής νόσου είναι η ασυμπτωματική υπερουριχαιμία, η οξεία διαλείπουσα ουρική αρθρίτιδα και η χρόνια τοφώδης ουρική αρθρίτιδα. Παλαιότερα θεωρούνταν μια ασθένεια των εύπορων, μεσαίων ηλικιών ή ηλικιωμένων ανδρών με εύπορο τρόπο ζωής. Σήμερα επηρεάζει πλέον μεγαλύτερο αριθμό γυναικών και ένα ευρύτερο φάσμα των κοινωνικο-οικονομικών ομάδων. Η παγκόσμια εμφάνιση και επικράτηση της ουρικής αρθρίτιδας φαίνεται να αυξάνεται για ποικίλους λόγους, συμπεριλαμβανομένων και των ιατρικών. Νέα διαιτητικά στοιχεία επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση της ουρικής αρθρίτιδας με υψηλή κατανάλωση κρέατος ή οινοπνεύματος, αλλά όχι με λαχανικά υψηλής περιεκτικότητας σε πουρίνη. Η υπερουριχαιμία δημιουργεί την προδιάθεση για ουρική αρθρίτιδα και είναι πολύπλοκα συνδεδεμένη με το μεταβολικό σύνδρομο (υπέρταση, ανοχή στη γλυκόζη, δυσλιπιδαιμία, κεντρική παχυσαρκία, αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα) και υπάρχουν αυξανόμενες αποδείξεις ότι η ίδια η υπερουριχαιμία μπορεί να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (Mikuls et al, 2003).

2.2 Ιστορική αναδρομή

Η ουρική αρθρίτιδα αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά από τους Αιγυπτίους το 2640 π.Χ., ως ποδάγρα (οξεία ουρική αρθρίτιδα που εμφανίζεται στην 1η μεταταρσιοφαλαγγική άρθρωση), ενώ αργότερα αναγνωρίζεται και από τον Ιπποκράτη τον πέμπτο αιώνα π.Χ. (Schwartz, 2010), ο οποίος ανέφερε την ουρική αρθρίτιδα ως «δύσβατη νόσο». Μερικές εξαιρετικές κλινικές αντιλήψεις του σε σχέση με την ουρική αρθρίτιδα είναι διατηρημένες σε αφορισμούς, οι οποίες είναι αληθείς μέχρι και σήμερα όσο και 2500 χιλιάδες χρόνια πριν (Hippocrates, 1886). Ο Ιπποκράτης σημείωσε επίσης τη σχέση μεταξύ της ασθένειας και του μέθυσου τρόπου ζωής, αναφερόμενος στην ποδάγρα ως «αρθρίτιδα των πλουσίων», σε αντίθεση με τους ρευματισμούς, μια αρθρίτιδα των φτωχών (Galen, 1821- 1833).

Έξι αιώνες αργότερα, ο Γαληνός ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τους τόφους ως καταθέσεις κρυσταλλικού ουρικού μονονατρίου που μπορεί να εμφανιστούν μετά από μακροχρόνια υπερουριχαιμία. Ο Γαληνός συνδέει την ουρική αρθρίτιδα με την κατάχρηση του οινοπνεύματος αλλά την αναγνώριζε και σαν κληρονομικό χαρακτηριστικό (Galen, 1821- 1833) που είχε ήδη αναφερθεί πρωτύτερα από τον Ρωμαϊκό γεροισιαστή Seneca (Garrison, 1929). Το πρώτο πρόσωπο που χρησιμοποίησε τη λέξη «ουρική αρθρίτιδα» για να περιγράψει την ποδάγρα (Γουταπέρκα podagram Quam vel vocant artiticam - «η ουρική αρθρίτιδα που ονομάζεται podagra ή αρθρίτιδα») ήταν ο Δομινικανός μοναχός Randolphus του Bocking, εγγώριος ιερέας του Επίσκοπου Chichester (1197-1258). Ο όρος προέρχεται από την λατινική λέξη (gutta) γουταπέρκα (ή «πτώση») και αναφέρεται στην επικρατούσα μεσαιωνική πεποίθηση ότι η υπέρβαση ενός εκ των τεσσάρων «humors» (χυμών) κάτω από συγκεκριμένες περιπτώσεις, τα οποία πρέπει να βρίσκονται σε ισορροπία για να διατηρηθεί η υγεία, έχει ως αποτέλεσμα να πέφτουν και να συγκεντρώνονται στις αρθρώσεις προκαλώντας πόνο και φλεγμονή (Copeman, 1964).

Αργότερα, η ουρική αρθρίτιδα περιγράφηκε από τον Thomas Sydenham, το διάσημο άγγλο ιατρό και υποστηρικτή της Ιπποκρατικής ιατρικής, ο οποίος έπασχε ο ίδιος από ουρική αρθρίτιδα και νεφρική ασθένεια: «Ο ασθενής πηγαίνει στο κρεβάτι για να κοιμηθεί ήσυχα μέχρι περίπου τις δύο το πρωί και ξυπνάει από ένα πόνο που κυριεύει συνήθως το μεγάλο δάχτυλο του ποδιού, αλλά μερικές φορές και τη φτέρνα, τη κνήμη ή τον αστράγαλο. Ο πόνος μοιάζει με εκείνον ενός εξarthρωμένου οστού και αμέσως μετά από αυτό ακολουθεί ένα μούδιασμα, ρίγος, ένας ελαφρύς πυρετός και πόνος ο οποίος είναι

ήπιος στις αρχή και μεγαλώνει σταδιακά γινόμενος πιο βίαιος κάθε ώρα. Ο πόνος είναι εξαιρετικά μεγάλος που ο ασθενής δεν αντέχει ούτε το βάρος των ρούχων, ούτε την ανακίνηση του δωματίου από το δυνατό περπάτημα ενός άλλου ατόμου» (Sydenham, 1683).

Καθ' όλη την ιστορία η ουρική αρθρίτιδα έχει συσχετισθεί με την αφθονία των τροφών και την υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος. Επειδή σαφώς συνδέεται με έναν τρόπο ζωής που, τουλάχιστον στο παρελθόν, θα μπορούσε μόνο να παρέχεται από εύπορη ζωή, η ουρική αρθρίτιδα ήταν η αποκαλούμενη «Νόσος των βασιλιάδων». Σε κάποιες εποχές η ουρική αρθρίτιδα θεωρήθηκε κοινωνικά επιθυμητή λόγω του επιπολασμού της μεταξύ των πολιτικά και κοινωνικά ισχυρών. Στην κλασική μονογραφία του για την ιστορία της ουρικής αρθρίτιδας, ο Copeman αναφέρεται σε ένα σχόλιο στο London Times το 1900, «Το κοινό κρυολόγημα εύστοχα ονομάστηκε έτσι - ενώ η εμφάνιση της ουρικής αρθρίτιδας φαίνεται άμεσα να αυξάνει την κοινωνική θέση του ασθενούς» (Copeman, 1964).

Σε παλαιότερες εποχές, οι επιθέσεις της ουρικής αρθρίτιδας θεωρήθηκαν επίσης σαν προφύλαξη κατά των πιο σοβαρών ασθενειών που έπλητταν τότε την εποχή (Lewis, 1873). Τις τελευταίες δεκαετίες ωστόσο, η διατροφή και τρόπος ζωής που προδιαθέτουν τα άτομα σε υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα γίνονται όλο και πιο διαδεδομένα. Ο ρόλος της πλεονάζουσας διατροφικής πουρίνης που προέρχεται κυρίως από το κρέας, τα θαλασσινά και την μπύρα που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ουρικής αρθρίτιδας, καταδεικνύεται από την ανισότητα μεταξύ των συχνοτήτων εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας σε Ασία και Ευρώπη. Η παραδοσιακή ασιατική δίαιτα, με βάση το ρύζι και τα λαχανικά, έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε πουρίνες και η ουρική αρθρίτιδα ήταν σχετικά σπάνια σε αυτούς τους πολιτισμούς. Αυτού του είδους η διατροφή έρχεται σε αντίθεση με την ευρωπαϊκή και την αμερικάνικη δίαιτα, οι οποίες έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε κρέας και ορισμένα θαλασσινά συνδέοντας τις με την υπερουριχαιμία και την ουρική αρθρίτιδα (Zollner, 1973; Choi et al, 2004).

Η αύξηση της αφθονίας έχει επίσης οδηγήσει σε μια επέκταση του αριθμού των ατόμων, που μετά από διατροφή δυτικών προτύπων και τρόπου ζωής έχει ως επακόλουθο μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της ουρικής αρθρίτιδας και την επικράτησή της παγκοσμίως. Ιστορικά, η ουρική αρθρίτιδα έχει θεωρηθεί ότι είναι κυρίως νόσος του άνδρα. Το γεγονός ότι οι γυναίκες μπορούν επίσης να αναπτύξουν αρθρίτιδα αναγνωρίζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της βασιλείας του Νέρωνα (54-68 μ.Χ.) από τον Σενέκα, ο οποίος παρατήρησε ότι πολλές γυναίκες προσβάλλονται από την ουρική

αρθρίτιδα (Garrison, 1929). Στη σύγχρονη εποχή, αν και η ουρική αρθρίτιδα παραμένει κατά κύριο λόγο μια ασθένεια των ανδρών στη μέση ηλικία, καθίσταται ολοένα και πιο συχνή σε γυναίκες, ιδιαίτερα μετά την εμμηνόπαυση (Wallace et al, 2004).

Σε μια μελέτη η ετήσια συχνότητα εμφάνισης της ουρικής αρθρίτιδας (δηλαδή, το ποσοστό των νέων κρουσμάτων ουρικής αρθρίτιδας που διαγιγνώσκονται ανά έτος σε ένα πληθυσμό υψηλού κινδύνου) ήταν 0,1% στους άνδρες των οποίων τα επίπεδα του ουρικού οξέος ήταν <7 mg / dL, 0,5% για τα επίπεδα μεταξύ 7,0 και 8,9 mg / dL και 4,9% για τα επίπεδα > 9,0 mg/dL (Campion et al, 1987). Σε μια άλλη μελέτη, ο 5-ετής επιπολασμός της ουρικής αρθρίτιδας (δηλαδή, το ποσοστό των ασθενών με ουρική αρθρίτιδα σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης περιόδου του χρόνου) ήταν 0,6% σε ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος <7 mg / dL, αλλά 30% σε ασθενείς με επίπεδα > 10 mg/dL (Agudelo et al, 1983). Μια μακρά περίοδος ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας προηγείται συχνά πριν από την πρώτη επίθεση της ουρικής αρθρίτιδας και ακόμη μεγαλύτερη περίοδος μπορεί να απαιτείται για να σχηματισθούν τόφοι. Μετά την πρώτη επίθεσή της, οι περισσότεροι ασθενείς χωρίς θεραπεία μπορεί να βιώσουν και ένα δεύτερο επεισόδιο εντός 2 ετών (Gutman, 1973).

2.3 Παράγοντες κινδύνου για την ουρική αρθρίτιδα

2.3.1 Γενετική

Μονογονιδιακές διαταραχές που οδηγούν σε υπερπαραγωγή του ουρικού οξέος μέσω ελαττωματικού ενζύμου στο μεταβολισμό των πουρινών είναι εξαιρετικά σπάνιες. Παρ' όλα αυτά, η κοινή πρωτογενής ουρική αρθρίτιδα στους άνδρες δείχνει συχνά ισχυρή οικογενή προδιάθεση, αν και η γενετική βάση παραμένει άγνωστη. Μελέτες σε διδύμους έχουν δείξει υψηλή κληρονομικότητα και για τις δυο παρακάτω παραμέτρους: τη νεφρική κάθαρση του ουρικού οξέος (60%) και το λόγο ουρικού οξέος/κρεατινίνης (87%) και έχουν σημειωθεί αρκετά γονίδια που καθιστούν τον άνθρωπο ευαίσθητο στην κατάσταση αυτή (Roddy et al, 2007). Πρόσφατα, το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε ιδιαίτερα στα γονίδια που ρυθμίζουν τη μεταφορά του ουρικού οξέος. Το γονίδιο SLC22A12 κωδικοποιεί τον ανθρώπινο μεταφορέα 1 (URAT1) του ουρικού οξέος, ένα μέλος της βιολογικής οικογένειας των ανιονικών μεταφορέων που εντοπίστηκαν πρόσφατα μαζί με άλλους μεταφορείς και έχουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της επαναρρόφησης του ουρικού οξέος από τα νεφρικά σωληνάκια. Ο πολυμορφισμός του γονιδίου αυτού έχει συσχετισθεί με τη

χαμηλή απέκκριση του ουρικού οξέος και υπερουριχαιμία στους Γερμανούς της Καυκασιακής φυλής (Graessler et al, 2006), ενώ η μετάλλαξη του URAT1 έχει αποδειχθεί ότι έχει προστατευτική δράση για την ανάπτυξη της ουρικής αρθρίτιδας σε μια ιαπωνική μελέτη κοορτής (Taniguchi et al, 2005).

Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι ο μεταφορέας της γλυκόζης και της φρουκτόζης SLC2A9 (GLUT9) δρα ως μεταφορέας υψηλού δυναμικού του ουρικού οξέος στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια. (Le et al, 2008). Πολυμορφισμός σε αυτό το γονίδιο έχει αναφερθεί ότι επηρεάζει τα επίπεδα του ουρικού οξέος (Caulfield et al, 2008; Li et al, 2007). Η συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού στο SLC2A9 και των επιπέδων του ουρικού οξέος και τον κίνδυνο εμφάνισης της ουρικής αρθρίτιδας επιβεβαιώθηκε σε μια πρόσφατη ανασκόπηση που βασίστηκε σε τρεις μεγάλες προοπτικές μελέτες (Dehghan et al, 2008). Οι ίδιοι ερευνητές εντόπισαν επίσης δύο επιπλέον γονίδια, ABCG2 και SLC17A3, επιτρέποντας την ανάπτυξη ενός γενετικού σκορ για την πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης της ουρικής αρθρίτιδας. Η επιδημιολογία της ουρικής αρθρίτιδας στη Νέα Ζηλανδία αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα της γονίδιο-αλληλεπίδρασης με το περιβάλλον και τη σημασία των παραγόντων του τρόπου ζωής στην ανάπτυξη της ουρικής αρθρίτιδας (Roddy et al, 2007).

Οι Μαορί πριν από τον 18ο αιώνα φαίνεται ότι ουδέποτε παρουσίασαν αυτήν τη δραματική αρθροπάθεια. Μετά τις ακραίες αλλαγές που επήλθαν στη διατροφή και τον τρόπο ζωής τους με τον ευρωπαϊκό αποικισμό, η ουρική αρθρίτιδα έκανε την εμφάνισή της και σε αυτούς. Ο επιπολασμός της νόσου αυτής ολοένα και αυξανόταν και έφτασε τελικά τον 20ο αιώνα να αναφέρεται ότι ίσως αποτελεί τον υψηλότερο στον κόσμο, με έναν στους οκτώ Μαορί ανδρικού φύλου να καταγράφεται με ουρική αρθρίτιδα το 1992. Σε τρεις πανομοιότυπες έρευνες που διεξήχθησαν, υπήρξε διπλασιασμός του επιπολασμού που καταγράφηκε το 1958 έως 1992, καθώς και αύξηση της αναλογίας των ασθενών με τόφους, της έναρξης της ουρικής αρθρίτιδας σε νεότερη ηλικία και την αύξηση παρόμοιων περιπτώσεων (Klemp et al, 1997). Το τελευταίο δεν οφείλεται σε νέες μεταλλάξεις που προκαλεί η ουρική αρθρίτιδα, αλλά στο γεγονός ότι οι άνθρωποι έχουν προδιάθεση γενετικά και είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη ουρικής αρθρίτιδας αν εκτεθούν σε πρόσθετους παράγοντες κινδύνου, όπως η τροποποιημένη διαίτα (η οποία θα αναλυθεί περαιτέρω στο κεφάλαιο 5), η αύξηση του βάρους και η αύξηση της κατανάλωσης οινοπνεύματος (Michael, 2009).

2.3.2 Ηλικία

Ο επιπολασμός της ουρικής αρθρίτιδας αυξάνει σε άμεση σχέση με την ηλικία. Ως εκ τούτου, η αυξημένη μακροβιότητα των πληθυσμών στις βιομηχανικές χώρες μπορεί να συμβάλει σε μια υψηλότερη επικράτηση της ουρικής αρθρίτιδας μέσα από τη σύνδεση της διαταραχής με τις ηλικίες που εμφανίζονται οι περισσότερες ασθένειες (π.χ. μεταβολικό σύνδρομο και υπέρταση) και θεραπείες για ασθένειες που συνδέονται με τη γήρανση (π.χ. θειαζιδικά διουρητικά) (Rathmann et al, 1998; Choi et al, 2005; Tykarski, 1991). Η γήρανση αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τους άνδρες και για τις γυναίκες, πιθανόν λόγω της αύξησης των επιπέδων του ουρικού οξέος κυρίως εξαιτίας της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. Επιπλέον, ο επιπολασμός των κλινικών εκδηλώσεων της ουρικής αρθρίτιδας αυξάνεται κατά τη διάρκεια της υπερουριχαιμίας. Έτσι, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με μακροχρόνια υπερουριχαιμία έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν τα σημεία και τα συμπτώματα της ουρικής αρθρίτιδας (Wallace et al, 2004). Σε μια μελέτη που διεξήγαγε ο Wallace και οι συνεργάτες του, τα άτομα ηλικίας άνω των 75 χρόνων παρουσίασαν αύξηση στο ποσοστό της ουρικής αρθρίτιδας από 21/1000 άτομα το 1990 σε 41/1000 άτομα το 1999 και στην ομάδα των 65-74 ετών η αύξηση ήταν από 21/1000 σε 24/1000 άτομα από το 1990 έως το 1992 και πάνω από 31/1000 το 1997 - 1999. Αντιθέτως, τα ποσοστά επικράτησης σε άτομα κάτω των 65 ετών παρέμειναν σταθερά χαμηλά κατά τη διάρκεια της μελέτης (Wallace et al, 2004). Στις ηλικίες άνω των 75 ετών, ο επιπολασμός στα 1000 άτομα είναι αρκετά μεγαλύτερος σε σύγκριση με τον επιπολασμό σε άτομα νεότερης ηλικίας. (Kenneth Saag et al, 2006)

Στη μελέτη National Health and Nutrition Examination Survey III ο λόγος του συνόλου των ανδρών προς τις γυναίκες κυμάνθηκε μεταξύ 7:1 και 9:1.(Kramer HM et al, 2002). Σε μια ελεγχόμενη περίθαλψη του πληθυσμού στις Ηνωμένες Πολιτείες, η αναλογία του φύλου μεταξύ των ασθενών με ουρική αρθρίτιδα ήταν 4: 1 σε άτομα κάτω των 65 χρόνων και 3:1 σε ηλικίες άνω των 65 ετών (Wallace et al, 2004). Το 50% των ασθενών άνω των 60 ετών με νέα διαγνωσθείσα ουρική αρθρίτιδα ήταν γυναίκες και η αναλογία αυτή μπορεί να υπερβαίνει το 50% σε ηλικίες άνω των 80 (Rott et al 2003; Agudelo et al, 1998). Τα μικρά παιδιά και στα δυο φύλα έχουν εξίσου χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος, αλλά μεταξύ των ενηλίκων οι άνδρες έχουν υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος από τις γυναίκες. Είναι προφανές ότι η διαφορά αυτή είναι ενδοκρινικής προέλευσης, αλλά ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει τεκμηριωθεί. Μετά την εμμηνόπαυση, τα επίπεδα του ουρικού οξέος στις γυναίκες ανεβαίνουν σε επίπεδα συγκρίσιμα με εκείνα

των ανδρών της ίδιας ηλικίας, αν και η θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης μπορεί να μετριάσει την εν λόγω αύξηση. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ιδίως αυτές που λαμβάνουν διουρητικά, μπορεί να αναπτύξουν ουρική αρθρίτιδα και τόφους στα οξίδια του Heberden και του Bouchard στα οστεοαρθρικά χέρια τους (Simkin et al, 1983). Σε ηλικιωμένους ασθενείς με άγνοια της ύπαρξης ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να εξελιχθεί ύπουλα μια συμμετρική πολυαρθρίτιδα, μια φλεγμονώδης νόσος η οποία μιμείται τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, πλήρης με «οξίδια» που στην πραγματικότητα είναι τόφοι. Ο κίνδυνος εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας σχετίζεται άμεσα με το βαθμό της υπερουριχαιμίας (Andrew et al, 2005).

Η ουρική αρθρίτιδα σε ηλικιωμένους ασθενείς (άτομα ηλικίας > 60 ετών) μπορεί να παρουσιαστεί ασυνήθιστα. Η ουρική αρθρίτιδα σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας άνω των 60 ετών) μπορεί να υπάρξει «αθόρυβα», δηλαδή χωρίς τα κλασσικά συμπτώματα (Michet et al, 1995; Agudelo et al, 2000; Fam, 1998). Λιγότερο από το 15% των γυναικών προσβάλλονται από την ουρική αρθρίτιδα πριν την εμμηνόπαυση, ενώ εμφανίζεται αύξηση στον επιπολασμό σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (>85% της γυναικείας ουρικής αρθρίτιδας) (Puig et al, 1991; Lally et al, 1986).

2.3.3 Φύλο

Κλινικά, η ουρική αρθρίτιδα θεωρείται κατά κύριο λόγο ανδρική ασθένεια. Παρόλο που ο επιπολασμός της ουρικής αρθρίτιδας έχει αυξηθεί και στα δύο φύλα, στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών οι άνδρες έχουν τέσσερις φορές μεγαλύτερη επικράτηση από τις γυναίκες (Wallace et al, 2004). Ωστόσο, η ουρική αρθρίτιδα στους ηλικιωμένους έχει μια πιο ίση κατανομή των δυο φύλων, που κατά πάσα πιθανότητα αντικατοπτρίζει την απώλεια της ουρικοζουρικής επίδρασης των οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση. Σε ασθενείς άνω των 65 ετών η διαφορά των δυο φύλων στενεύει σε μια γυναίκα για κάθε τρεις άνδρες με ουρική αρθρίτιδα ή υπερουριχαιμία (3:1). Με τη μείωση της χρήσης της θεραπείας οιστρογόνων, το ποσοστό των ηλικιωμένων γυναικών με ουρική αρθρίτιδα μπορεί να αυξηθεί. (Kenneth Saag et al, 2006)

2.3.4 Φάρμακα

Πολλά φάρμακα υπάρχουν τα οποία είτε αυξάνουν (π.χ. διουρητικά και πυραζιναμίδες) είτε μειώνουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος (π.χ. ουρικοζουρικά όπως benzbromarone, σουλφινοπυραζόνη και βιταμίνη C). Το αποτέλεσμα αυτών των αλλαγών επιτυγχάνεται μέσω της αλληλεπίδρασης των ουσιών αυτών με τους μεταφορείς ουρικού

οξέος, τον URAT1 (Anzai et al, 2005) και τον GLUT9 (Caulfield MJ et al, 2008). Η χρήση και των δύο ειδών διουρητικών αγκύλης και θειαζιδικά θεωρούνται ευρέως ως ένας από τους πιο κοινούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για τη δευτεροβάθμια θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους και στις γυναίκες (Jordan et al, 2007; Harrold et al, 2006; Waller et al, 1989).

Η ασπιρίνη επιδρά με δυο τρόπους στα επίπεδα του ουρικού οξέος: χαμηλές δόσεις της, αναστέλλουν την αποβολή του ουρικού οξέος και έτσι αυξάνουν τα επίπεδα του, ενώ οι υψηλές δόσεις της (> 3000 mg/ ημέρα) είναι ουρικοζουρικές. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η ασπιρίνη σε δόση των 75 mg/ ημέρα συνοδεύεται από μια μικρή αλλά σημαντική αύξηση στα επίπεδα του ουρικού οξέος (P ¼ 0,009). Αν και αυτό δεν είναι σημαντικό σε μικρή ομάδα ατόμων, οι συνέπειες θα μπορούσαν να είναι σημαντικές σε επίπεδο πληθυσμού, λόγω της ευρείας χρήσης της ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις (Caspi et al, 2000).

Η κυκλοσπορίνη είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη νέα εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας σε ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων και μαζί με άλλους παράγοντες κινδύνου που συνυπάρχουν, όπως η παχυσαρκία και η υπέρταση, συμβάλλει προφανώς στην υψηλή συχνότητα εμφάνισης της υπερουριχαιμίας και της ουρικής αρθρίτιδας σε αυτόν το πληθυσμό (Abbott et al, 2005; Stamp et al, 2005). Σε μεταμόσχευση, η ουρική αρθρίτιδα και οι τόφοι μπορεί να προχωρήσουν γρήγορα και να είναι ιδιαίτερα σοβαροί, δηλαδή να επεκταθεί σε πολυαρθρίτιδα, όπου πλέον η διαχείριση είναι δύσκολη. Ένας πιθανός μηχανισμός για την κυκλοσπορίνη που προκαλεί την υπερουριχαιμία έχει αναγνωριστεί πρόσφατα, παρατηρώντας την αλληλεπίδραση της κυκλοσπορίνης με το μεταφορέα hOAT10 που μεσολαβεί για την ανταλλαγή ουρικού οξέος / γλουταθειόνης στους νεφρούς (Bahn et al, 2008). Περίπου το 80% των ασθενών που έλαβαν μετά τη μεταμόσχευση κυκλοσπορίνη έχουν υπερουριχαιμία, η οποία είναι συχνά > 12 mg / dL. Η ουρική αρθρίτιδα αναπτύσσεται σε >10% των ασθενών μέσα σε λίγα χρόνια μετά τη μεταμόσχευση (Clive, 2000; Lin et al, 1989; Burack et al, 1992). Άλλα φάρμακα που ενοχοποιούνται είναι η κυκλοσπορίνη Α, αντιφυματικά αντιβιοτικά, (pyrazinamide και ethambutol) νιασίνη και διδανοσίνη (Gonzalez et al, 1994)

2.3.5 Δίαιτα

Ιστορικά, η ουρική αρθρίτιδα έχει από καιρό συνδεθεί με έναν πλούσιο τρόπο ζωής που αφορά υπερβολές στην κατανάλωση του κρέατος και οινοπνεύματος, αλλά μόνο πρόσφατες πληθυσμιακές μελέτες έχουν καθορίσει τους κινδύνους που συσχετίζονται με

τις ατομικές διατροφικές επιλογές. Στοιχεία από τις επανεξετάσεις της Health Professional Study (HPFS), έδειξαν ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης της ουρικής αρθρίτιδας είναι υψηλότερος στα άτομα που καταναλώνουν πολύ κόκκινο κρέας: ο σχετικός κίνδυνος της πρώτης επίθεσης της ουρικής αρθρίτιδας που συνδέεται με μια πρόσθετη ημερήσια μερίδα κόκκινου κρέατος ήταν 1.21 (95% CI 1,04, 1.41). Η μεγαλύτερη κατανάλωση θαλασσινών συνδέθηκε με μια μικρότερη, αλλά εξίσου σημαντική, αύξηση του κινδύνου. Περαιτέρω ανάλυση της επίδρασης της διατροφής στην υπερουριχαιμία και την ουρική αρθρίτιδα θα γίνει στο κεφάλαιο 5. (Choi et al, 2004)

2.3.6 Αλκοόλ

Ορισμένα αλκοολούχα ποτά είναι πλούσια σε πουρίνες, κυρίως η μπίρα που περιέχει γουανοσίνη. Το αλκοόλ πιστεύεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα, διότι ο μεταβολισμός της αιθανόλης σε ακετυλο CoA οδηγεί σε υποβάθμιση της αδενίνης των νουκλεοτιδίων, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο σχηματισμός της μονοφωσφορικής αδενοσίνης, πρόδρομος του ουρικού οξέος. Το αλκοόλ επίσης, αυξάνει τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος στο αίμα, το οποίο αναστέλλει την απέκκριση ουρικού οξέος. Από το σύστημα αρχείων HPFS, έχει βρεθεί ότι συνολικά, όσο υψηλότερη είναι η ημερήσια πρόσληψη αλκοόλ, τόσο υψηλότερος είναι και ο κίνδυνος ουρικής αρθρίτιδας. Ωστόσο, οι διαφορές στον κίνδυνο παρατηρήθηκαν με διαφορετικά οινοπνευματώδη ποτά. Η μπίρα διέθετε το μεγαλύτερο αποτέλεσμα, πιθανότατα λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς της σε πουρίνη, ακολουθούσαν άλλα οινοπνευματώδη ποτά, ενώ το κρασί δεν αύξησε τον κίνδυνο (Choi et al, 2004).

2.4 Υπερουριχαιμία

2.4.1 Εισαγωγή

Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία είναι το πρώτο στάδιο της ουρικής αρθρίτιδας. Αυτό το στάδιο ονομάζεται "ασυμπτωματικό" επειδή χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό ενώ δεν εμφανίζονται κλινικά συμπτώματα ουρικής αρθρίτιδας. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυτήν την μορφή υπερουριχαιμίας για πολλά χρόνια πριν να βιώσουν μια κλινική εκδήλωση της ουρικής αρθρίτιδας. Αν και δεν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα, η ανεξέλεγκτη υπερουριχαιμία μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό κρυστάλλων ουρικού οξέος και την εναπόθεση τους, με σταδιακή

συσσώρευση στις αρθρώσεις και στους μαλακούς ιστούς. Αυτή η «σιωπηλή» εναπόθεση στους ιστούς μπορεί να προκαλέσει κρυφές (κλινικά αφανής) βλάβες σε αυτές τις περιοχές. Για παράδειγμα, οι σιωπηλές εναποθέσεις με τη μορφή μικρών τόφων στον ιστό έχουν παρατηρηθεί στις αρθρώσεις των ασθενών μετά την εμφάνιση της πρώτης οξείας έξαρσης. Αυτοί οι μικροί τόφοι πιστεύεται ότι γεννήθηκαν πριν από τις επιθέσεις της φλεγμονής (Bieber et al, 2004).

Η συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό ποικίλει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Στα περισσότερα παιδιά αυτή κυμαίνεται στα 3-4 mg/ dl. Στους άντρες παρατηρείται μια αύξηση που ξεκινά από τα εφηβικά χρόνια, ενώ στις γυναίκες παραμένει σταθερή μέχρι την εμμηνόπαυση. Υπερουριχαιμία θεωρείται η αύξηση του ουρικού οξέος στον ορό σε επίπεδα πάνω από τα 6,8 mg/ dl στους 37ο C (Τσανακτσή και συν, 2008). Το ουρικό οξύ είναι το τελικό προϊόν μεταβολισμού της πουρίνης και δεν έχει καθορισμένο φυσιολογικό σκοπό. Η υπερουριχαιμία ορίζεται όταν τα επίπεδα του ουρικού οξέος είναι >7mg/dL στους άνδρες και >6mg/dL στις γυναίκες πριν και μετά την εμμηνόπαυση (Scott, 1983; Hawkins et al, 1999; Snaith, 1995; McGill, 1997).

Τα άτομα με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος, που δεν έχουν τα συμπτώματα της ουρικής αρθρίτιδας ή πέτρες στα νεφρά κατατάσσονται στην ασυμπτωματική υπερουριχαιμία. Υπερουριχαιμία μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα των υποκείμενων γενετικών ανωμαλιών ή από επίκτητες αιτίες. Οι αιτίες της κεκτημένης υπερουριχαιμίας είναι πολλές. (Scott 1983; Scott, 1996) Για παράδειγμα, η χαμηλού επιπέδου έκθεση σε μόλυβδο έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος (Shadick et al, 2000), όπως και οι διατροφικοί παράγοντες που προαναφέρθηκαν. Επιπλέον, παθολογικές διαταραχές του αίματος μπορεί να αυξήσουν την παραγωγή ουρικού οξέος. Φάρμακα (π.χ. θειαζίδες, διουρητικά της αγκύλης, χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ASA), νεφρική νόσος και μεταβολικές ανωμαλίες που μπορούν να μειώσουν την απέκκριση ουρικού οξέος οδηγούν σε υπερουριχαιμία (Caspi et al, 2000).

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει την υπερουριχαιμία με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (Brand et al, 1985; Abbott et al, 1988; Freedman et al, 1995; Wortmann, 2002). Η υπερουριχαιμία έχει συσχετισθεί με το μεταβολικό σύνδρομο ή σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη και αποτελείται από την ομαδοποίηση της δυσανεξίας στη γλυκόζη, την κεντρική παχυσαρκία, την δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση. (Wortmann, 2002; Facchini et al, 1991; Davidson, 1995; Emmerson, 1998; Puig et al, 1998; Chou et al, 2001). Επίσης, έχει τεκμηριωθεί ότι η παρουσία αυτού του συνδρόμου μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο

(Davidson, 1995; Puig et al, 1998). Τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν μέχρι στιγμής φαίνεται να αντιφάσκουν, καθιστώντας ασαφές κατά πόσον η υπερουριχαιμία και η ουρική αρθρίτιδα είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, ωστόσο μια σχέση φαίνεται να υπάρχει (Abbott et al, 1988; Wortmann, 2002; Gelber et al, 1997). Μερικοί ασθενείς με ασυμπτωματική υπερουριχαιμία ποτέ δεν βιώνουν επίθεση ουρικής αρθρίτιδας (Saag et al, 2006; Campion et al, 1987).

2.4.2 Αίτια υπερουριχαιμίας

Η υπερουριχαιμία μπορεί να έχει πολλές αιτίες. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό μπορεί να αυξηθούν σε οποιαδήποτε διαταραχή που οδηγεί στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων ή σε αυξημένο κύκλο εργασιών των νουκλεοπρωτεϊνών. Υπερουριχαιμία μπορεί επίσης να προκύψει λόγω μειωμένης νεφρικής λειτουργίας ή και από γενετικές ανωμαλίες που αυξάνουν την παραγωγή ή περιορίζουν την απέκκριση του ουρικού οξέος (Wortman, 1998)

2.4.2.1 Υπερπαραγωγή ουρικού οξέος

- **Πρωτογενής ιδιοπαθή υπερουριχαιμία.** (Pittman et al, 1999; Τσανακτσή et al, 2008)
- **Ανεπάρκεια της φωσφοριβοσυλτρανσφεράσης της υποξανθίνης-γουανίνης (πλήρης-συνδρ.Lesch-Nyhan, μερική-συνδρ.Kelley-Seegmiller)** (Schlesinger 2005; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Ανεπάρκεια 6-φωσφορικής γλυκόζης.** (Schlesinger 2005; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000)
- **Υπερδραστηριότητα της 5 –φωσφοριβοσύν-1-πυροφωσφορικής συνθετάσης.** Pittman et al, 1999; Schlesinger 2005; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Αιμολυτικές διαδικασίες.** (Pittman et al, 1999)
- **Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα.** (Pittman et al, 1999; Harris et al, 1999; Τσανακτσή και συν, 2008)

- **Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα.** Pittman et al, 1999; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe, 1991; Pascual, 2000; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Πολυκυτταραιμία vera.** (Pittman et al, 1999; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Ψωρίαση (σοβαρή).** (Pittman et al, 1999; Harris et al, 1999; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Νόσος Paget.** (Pittman et al, 1999; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Ραβδομύολυση** (Pittman et al, 1999; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Άσκηση (η έντονη άσκηση των μυών που προκαλεί αύξηση του κύκλου εργασιών του ATP).** (Pittman et al, 1999; Schlesinger 2005; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Αλκοόλ.** (Pittman et al, 1999; Schlesinger 2005; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe, 1991; Pascual, 2000; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Παχυσαρκία.** (Pittman et al, 1999; Schlesinger 2005; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe, 1991; Pascual, 2000; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Διατροφή πλούσια σε πουρίνες.** (Pittman et al, 1999; Schlesinger 2005; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Υψηλή κατανάλωση φρουκτόζης.** (Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000)
- **Υπερτριγλυκεριδαμία.** (Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000)
- **Χημειοθεραπεία (κυτταροτοξικά φάρμακα).** (Schlesinger 2005; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000;
- **Βιταμίνη B12 (θεραπεία της κακοήθους αναιμίας).** Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000)

2.4.2.2 Μειωμένη απέκκριση ουρικού οξέος

- **Ιδιοπαθής πρωτογενή υπερουριχαιμία.** (Pittman et al, 1999; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Νεφρική ανεπάρκεια.** (Pittman et al, 1999; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe, 1991; Pascual, 2000; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Πολυκυστική νόσος των νεφρών.** (Pittman et al, 1999; Schlesinger 2005; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Άποιος διαβήτης.** (Pittman et al, 1999; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Υπέρταση** (Pittman et al, 1999; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Οξέωση – Γαλακτική, οξέωση- Διαβητική, κετοξέωση.** (Pittman et al, 1999; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Σύνδρομο Down.** (Pittman et al, 1999; Schlesinger 2005; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Κέτωση από ασιτία.** (Pittman et al, 1999)
- **Berylliosis.** (Pittman et al, 1999)
- **Σαρκοείδωση.** Pittman et al, 1999; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Δηλητηρίαση από μόλυβδο.** (Pittman et al, 1999; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000)
- **Υπερπαραθυρεοειδισμός.** (Pittman et al, 1999; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Υποθυρεοειδισμός.** (Pittman et al, 1999; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Τοξιναιμία στην εγκυμοσύνη.** (Pittman et al, 1999; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000)
- **Σύνδρομο Bartter.** (Pittman et al, 1999; Τσανακτσή και συν, 2008)

- **Ενισχυμένη σωληναριακή επαναπορρόφηση του ουρικού οξέος:αφυδάτωση.** (Schlesinger 2005; Harris et al, 1999), **πείνα, αντίσταση στην ινσουλίνη.**(Schlesinger 2005)
- **Λήψη φαρμάκων-Σαλικυλικά (λιγότερο από 2gr την ημέρα)-Διουρητικά-Αλκοόλ-λεβοντόπα-καρβιντόπα (sinemet)- αιθαμβουτόλη (Myambutol)- πυραζιναμίδη – νικοτινικό οξύ (nicolar)- κυκλοσπορίνη (sandimmune).** (Pittman et al, 1999; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000)

2.4.2.3 Συνδυασμός μηχανισμών

- **Ανεπάρκεια γλυκόζο-6-φωσφορικής-δεϋδρογενάσης.** (Pittman et al, 1999)
- **Έλλειψη αλδολάσης.** (Pittman et al, 1999; Harris et al, 1999; Doornum et al, 2000; Scott, 1983; Agudelo et al, 2001; Pittman et al, 1999; Dieppe 1991; Pascual, 2000; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **οινόπνευμα.** (Pittman et al, 1999; Τσανακτσή και συν, 2008)
- **Σοκ.** (Pittman et al, 1999; Τσανακτσή και συν, 2008)

2.4.3 Παράγοντες κινδύνου για υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα

Υπερουριχαιμία (ουρικό οξύ > 7 mg / dL) είναι η χαρακτηριστική μεταβολική διαταραχή της νόσου, δεν είναι όμως το μόνο στοιχείο που καθορίζει τις κλινικές εκδηλώσεις (Mikuls et al, 2003). Μπορεί να παρουσιάζεται σε ποσοστό έως 18% περίπου του πληθυσμού ωστόσο, υπερουριχαιμία μπορεί να προκληθεί εξαιτίας της υπερπαραγωγής του ουρικού οξέος ή πολύ πιο συχνά της αναποτελεσματικής απέκκρισής του από τους νεφρούς. Ασθένειες που συνδέονται με την υπερπαραγωγή περιλαμβάνουν καταστάσεις γρήγορης κυτταρικής ανακύκλωσης (π.χ. μυελοϋπερπλαστικά διαταραχές, μερικά λεμφώματα και αποφολιδωτική ψωρίαση), γενετικών λαθών (π.χ. ελλειψείς hypoxanthineguanine phosphoribosyl τρανσφεράσης) και πιο σπάνια αλλά δυνητικά καταστροφικό, το σύνδρομο λύσεως όγκου. Μαζί αυτές αντιπροσωπεύουν <10% των περιπτώσεων της υπερουριχαιμίας στο γενικό πληθυσμό. Η αναποτελεσματική απέκκριση του ουρικού οξέος, η οποία αντιπροσωπεύει > 90% των περιπτώσεων, μπορεί να είναι αποτέλεσμα νεφρικής ανεπάρκειας οποιασδήποτε αιτίας, είτε φαρμάκων που εξασθενούν τη νεφρική κάθαρση του ουρικού οξέος. Παρόλα αυτά τα επίπεδα του ουρικού οξέος

μπορεί να αυξηθούν με τη γήρανση και την αύξηση του σωματικού βάρους (Rott et al, 2003; Meigs et al, 2003; Ford et al, 2002).

Τουλάχιστον τα δύο τρίτα των ασθενών με υπερουριχαιμία αναμένεται να παραμείνουν ασυμπτωματικοί, ενώ τα τρέχοντα στοιχεία δεν υποστηρίζουν τη θεραπεία για την ασυμπτωματική υπερουριχαιμία (Campion et al, 1987; Langford et al, 1987; Hall et al, 1967; Fessel, 1979; Johnson et al, 2005). Επιπλέον, σήμερα χρησιμοποιούνται παγκοσμίως φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν υπερουριχαιμία μέσω της μείωσης της νεφρικής απέκκρισης του ουρικού οξέος και αποκαλούνται θειαζίδες ή διουρητικά της αγκύλης, ωστόσο, την ίδια δράση μπορεί να έχει και μια μικρή δόση ασπιρίνης. Άλλα φάρμακα που παρεμποδίζουν την απέκκριση του οξέος εμπεριέχουν κυκλοσπορίνη Α, αντιφυματικά αντιβιοτικά, (pyrazinamide και ethambutol) νιασίνη και διδανοσίνη (Gonzalez et al, 1994) .

Περίπου το 80% των ασθενών με μεταμόσχευση που έλαβαν κυκλοσπορίνη εμφάνισαν υπερουριχαιμία, η οποία έφτανε συχνά >12mg/dL. Η ουρική αρθρίτιδα αναπτύσσεται >10% των ασθενών μετά την μεταμόσχευση μέσα σε λίγα χρόνια, αποτελεί πολυαρθρική νόσο και χαρακτηρίζεται σαν ιδιαίτερα σοβαρή (Clive 2000; Lin et al, 1989; Burack et al, 1992). Η κυκλοσπορίνη πιθανώς να επάγει την υπερουριχαιμία, μέσω πολλαπλών μηχανισμών, συμπεριλαμβάνοντας και τη μείωση της απέκκριση του ουρικού οξέος μέσω των νεφρικών σωληναρίων, μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης και επαγόμενη από φάρμακα διάμεσης νεφροπάθειας. Διατροφικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην υπερουριχαιμία περιλαμβάνουν την υψηλή πρόσληψη οινοπνεύματος, το οποίο αυξάνει την παραγωγή της πουρίνης και μειώνει την απέκκριση του ουρικού οξέος και την κατανάλωση τροφίμων πλούσια σε πουρίνη, όπως το κόκκινο κρέας ή τα θαλασσινά (Choi HK, et al, 2004; Choi HK et al, 2004).

2.5 Οξεία ουρική αρθρίτιδα

2.5.1 Συμπτώματα και χαρακτηριστικά

Οι πρώτες κρίσεις της ουρικής αρθρίτιδας εμφανίζονται συνήθως μετά από 10-40 χρόνια ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας. Προσβάλλει κυρίως άνδρες με πρώτη εμφάνιση σε ηλικία 40-60 ετών, ενώ στις γυναίκες εμφανίζεται μετά την εμμηνόπαυση ή μετά τα 60 έτη. Κατά τις επιθέσεις οξείας ουρικής αρθρίτιδας που χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος, άλατα ουρικού μονονατρίου καθιζάνουν από τον ορό και

κατατίθενται ως κρύσταλλοι στις αρθρώσεις, τους τένοντες ή άλλους μαλακούς ιστούς, με αποτέλεσμα τη φλεγμονώδη αντίδραση στην εναπόθεση των κρυστάλλων διεγείροντας την απελευθέρωση πολλών φλεγμονωδών μεσολαβητών (Pascual, 1994; Weinberger, 1995; Chen et al, 2008).

Αλλαγές στον τοπικό περίγυρο, όπως τραύμα ή προηγούμενη θεραπεία, θα μπορούσαν να ενεργοποιήσουν την απελευθέρωση των κρυστάλλων στο αρθρικό υγρό, με αποτέλεσμα την οξεία ουρική επίθεση. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν κρυστάλλωση, ακόμη και σε επίπεδα ουρικού οξέος <6,0 mg/dL. (Loeb, 1972), ενώ οι οξείες κρίσεις συνήθως επηρεάζουν τα κάτω άκρα. Η πρώτη επίθεση είναι συνήθως μονοαρθρική, ωστόσο πολυαρθρικά επεισόδια μπορεί να εμφανιστούν με την εξέλιξη της νόσου π.χ. σε ηλικιωμένους ασθενείς (Εικόνα 13) (Schumacher, 2008; Chen et al, 2008).

Τα συμπτώματα της οξείας ουρικής αρθρίτιδας περιλαμβάνουν αιφνίδια έναρξη, έντονο πόνο και φλεγμονή, η οποία περιορίζει το εύρος των κινήσεων και προκαλεί αυξημένη θερμότητα, (Harris et al, 1999; van Doornum et al, 2000; Scott, 1983; McGill, 1997; Hawkins et al, 1999; Snaith, 1995; Perkins et al, 1999; Φερτάκης, 1996; Beutler et al, 1994) ερύθημα, οίδημα (Φερτάκης, 1996; Beutler et al, 1994) και ευαισθησία (Εικόνα 13) (Beutler et al, 1994).

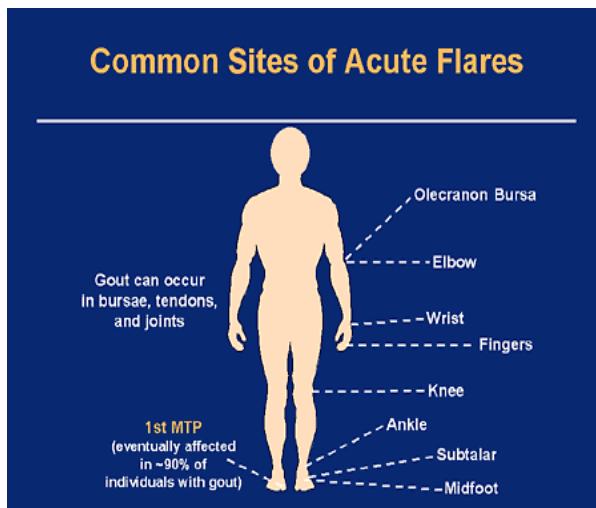
Εικόνα 13: Κλινική εικόνα οξείας ουρικής αρθρίτιδας



Σε μερικούς ασθενείς εμφανίζονται επιπλέον ναυτία, ανορεξία και διαταραχές της ψυχικής διάθεσης (Φερτάκης, 1996). Αυτές οι ιδιαίτερα επώδυνες εξάρσεις είναι συνήθως επεισοδιακές για 3-14 ημέρες, αναγκάζοντας τον ασθενή να επισκεφθεί γιατρό. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι πρώτες κρίσεις είναι μονοαρθρικές και συνήθως προσβάλλουν την 1η μετα-ταρσιοφαλαγγική άρθρωση του μεγάλου δακτύλου του ποδός γνωστή και ως «ποδάγρα» (στο 80- 90% των περιπτώσεων) (Cassetta et al, 2004; Σωτηρίου Ράπτη, 2006). Άλλες αρθρώσεις που προσβάλλονται συχνά είναι οι αρθρώσεις του άκρου ποδός, του

ταρσού, της πτέρνας, του γόνατος και σπανιότερα των άνω άκρων (Εικόνα 14) (Σωτηρίου Ράπτη, 2006; Harris et al, 1999; Agarwal, 1993; Perkins et al, 1999).

Εικόνα 14: Οι περιοχές που εμφανίζεται κυρίως η οξεία ουρική αρθρίτιδα



Οι αρθρώσεις του άκρου ποδός είναι οι πιο συχνές τοποθεσίες της επίθεσης λόγω της χαμηλότερης θερμοκρασίας του σώματος και της μειωμένης διαλυτότητας του ουρικού οξέος. Τραύματα των κάτω άκρων μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε μια οξεία επίθεση. Τραύμα που προκαλείται σε βάρος της άρθρωσης ως αποτέλεσμα κάποιων συνηθισμένων δραστηριοτήτων, προκαλεί αρθρική συλλογή υγρών κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ωστόσο, την νύχτα, το νερό απορροφάται εκ νέου από την άρθρωση, αφήνοντας υψηλή συγκέντρωση του ουρικού μονονατρίου (Beutler et al, 1994).

Οι επιθέσεις συνήθως εμφανίζονται ξαφνικά τις πρώτες πρωινές ώρες με έντονο πόνο που διαρκώς επιδεινώνεται και είναι συνεχής (Runge et al, 2006; Beutler et al, 1994). Εμφανίζεται επίσης ελαφρύς πυρετός (Φερτάκης, 1996; Cassetta et al, 2004; Harris et al, 1999; Beutler A et al, 1994) λευκοκυττάρωση, αύξηση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθροκυττάρων, καθώς και πιθανή αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (Harris et al, 1999). Παρόλα αυτά, οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα σε εναλλακτικές αρθρώσεις, όπως, του ταρσού, του αστραγάλου και άλλες μετατάρσιες αρθρώσεις, τα γόνατα και τους αγκώνες, θα πρέπει επίσης να ελέγχονται για ουρική αρθρίτιδα (Cassetta et al, 2004). Οι οξείες εξάρσεις μπορούν να διαρκέσουν από αρκετές ώρες μέχρι αρκετές εβδομάδες. Η οξεία επίθεση συνήθως κορυφώνεται μέσα σε μια ή δύο ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Χωρίς θεραπεία η επίθεση μπορεί να διαρκέσει από επτά έως 10 ημέρες (Beutler et al, 1994; Edwards, 2001). Αυτό συμβαίνει διότι, στην τελική φάση

μια ποικιλία μηχανισμών οδηγεί στην ενδεχόμενη αυτόματη υποχώρηση. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν την αύξηση του ποσού των αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών ή αντίστροφα την υποβάθμιση των φλεγμονωδών μεσολαβητών (Bieber et al, 2004).

Οξεία ουρική αρθρίτιδα μπορεί να συμβαίνει με την παρουσία ή απουσία παραγόντων καθίζησης όπως το στρες, το τραύμα, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, η μόλυνση, η χειρουργική επέμβαση και φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος. Η πολυαρθρική συμμετοχή και η συχνότητα των επιθέσεων μπορεί να αυξηθούν με την πάροδο του χρόνου (Agarwal, 1993). Τα κλινικά χαρακτηριστικά και οι παράγοντες κινδύνου φαίνεται να είναι παραπλήσια σε διάφορες περιοχές του κόσμου (Garcia et al, 1997; Prior et al, 1987; Lin et al, 2000).

Οι ηλικιωμένοι έχουν λιγότερες επιθέσεις της οξείας ουρικής αρθρίτιδας. Η πολυαρθρική εμφάνιση είναι πιο συχνή και πλήττει συχνότερα τις αρθρώσεις των άνω άκρων (Michet et al, 1995). Σε ηλικιωμένους ασθενείς έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της ουρικής αρθρίτιδας και της χρήσης διουρητικών, καθώς και της ουρικής αρθρίτιδας με την νεφρική ανεπάρκεια (Agudelo et al, 2000). Συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετός, ρίγη και αίσθημα κακουχίας μπορεί επίσης να εμφανιστούν και είναι αποτέλεσμα ορισμένων φλεγμονωδών μεσολαβητών που βρίσκονται στην φλεβική κυκλοφορία. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι παρόλο που η έξαρση έχει υποχωρήσει, ο ασθενής δεν θεραπεύεται από αυτή την χρόνια ασθένεια. Μετά την πρώτη οξεία επίθεση το 66% των ασθενών θα βιώσουν μια δεύτερη έξαρση μέσα σε 1 χρόνο. Επιπλέον, μετά την κλινική απόδειξη της ουρικής αρθρίτιδας, οι εξάρσεις γίνονται πιο συχνές αν η ασθένεια παραμείνει χωρίς θεραπεία (Yu, 1984).

Οξεία επίθεση της ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να συμβεί χωρίς κανένα ερέθισμα, ή μπορεί να συμβεί κάτω από ορισμένες συνθήκες που αυξάνουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος (Wortman, 1998). Οι παράγοντες κινδύνου που δύναται να τροποποιηθούν για την αποφυγή επιθέσεων ουρικής αρθρίτιδας περιλαμβάνουν την κατανάλωση οινοπνεύματος, την παχυσαρκία, την υπέρταση και την επαγγελματική και περιβαλλοντική έκθεση σε μόλυβδο (Star et al, 1993). Οποιαδήποτε απότομη μεταβολή του ουρικού οξέος μπορεί να προκαλέσει μια οξεία επίθεση της νόσου. Οι διακυμάνσεις της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στον ορό μπορεί να εμφανιστούν σε άτομα που βρίσκονται σε κατάσταση νηστείας ή που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες φαγητού, οινοπνεύματος ή προσλαμβάνουν μεγάλες ποσότητες πρωτεϊνών και τρόφιμα πλούσια σε πουρίνες (π.χ., μπέικον, σολομός, γλυκάδια, χτένια, γαλοπούλα) (Beutler et al, 1994).

2.5.2 Προδιαθεσικοί παράγοντες οξείας ουρικής αρθρίτιδας

- Φάρμακα (κυρίως διουρητικά, πυραζιναμίδη, σαλικυλικά σε μικρές δόσεις, χημειοθεραπευτικά όπως κυκλοσπορίνη).
- Κατάχρηση οινοπνεύματος.
- Απότομη απώλεια σημαντικού βάρους.
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.
- Χειρουργικές επεμβάσεις.
- Τοπικοί τραυματισμοί.
- Οι λοιμώξεις.
- Διαιτητικές παρεκτροπές και οι μεταβολές της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στο αίμα και ιδιαίτερα η απότομη πτώση.

(Μαυρικάκης, 2006)

2.5.3 Ο πόνος στην οξεία ουρική αρθρίτιδα

Ο πόνος είναι χαρακτηριστικό της οξείας ουρικής αρθρίτιδας. Αυτός ο πόνος μπορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες συμπεριλαμβανομένων της τοπικής παραγωγής προσταγλανδινών, της βραδυκινίνης και της ενεργοποίησης των αλγούποδοχών (Gentle, 1997). Αυτό συμβαίνει όταν οι εμύελες νευρικές ίνες τονωθούν απελευθερώνοντας νευροπεπτίδια όπως η ουσία P. Τα αποτελέσματα της ουσίας P στην αγγειοδιαστολή είναι εξαγγείωση του πλάσματος, προσλήψεις λευκοκυττάρων, αποκοκκίωση του κυτταρικού ιστού και η έκλυση των PGS κυτοκινών. Μετά από ενδοαρθρική ένεση κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου στο εσωτερικό της άρθρωσης του αστράγαλου υπάρχει ταχεία εξάντληση της ουσίας P από περιφερικά νεύρα του αρθρικού υμένα, αλλά και της βαθύτερης στοιβάδας του. Αυτά τα στοιχεία εμπλέκουν την ουσία P ως δυναμικό μεσολαβητή του πόνου και της φλεγμονής στην οξεία ουρική αρθρίτιδα (Lunam & Gentle, 2004).

2.5.4 Intercritical στάδιο, το διάστημα μεταξύ των οξέων φάσεων

Μετά την ανάκτηση από την οξεία έξαρση της ουρικής αρθρίτιδας, ο ασθενής εισέρχεται σε μία ασυμπτωματική φάση της νόσου (Harris et al, 1999; van Doornum et al, 2000). Αυτό το διάστημα μεταξύ των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας αναφέρεται ως «intercritical». Με την πάροδο του χρόνου οι επαναλήψεις της οξείας ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να γίνουν πιο συχνές και με μηδαμινή πολυαρθρική συμμετοχή (Agarwal, 1993). Στο σημείο αυτό, ο ιατρός αποφασίζει αν ο ασθενής θα λάβει ή όχι προληπτική θεραπεία

για την υπερουριχαιμία. Γενικά, οι ασθενείς που έχουν υπερουριχαιμία με υποτροπιάζοντα επεισόδια, χρόνια αρθρίτιδα, τόφους, με ουρική αρθρίτιδα ή νεφρολιθίαση θα πρέπει να αντιμετωπίζονται. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η πρώτη επίθεση της οξείας ουρικής αρθρίτιδας αποτελεί λόγο για την έναρξη της θεραπείας της υπερουριχαιμίας. Άλλοι υποστηρίζουν ότι μια πρώτη επίθεση μπορεί εύκολα να θεραπευτεί και συστήνεται αποφυγή της προληπτικής θεραπείας μέχρι να προκύψουν και άλλες επιθέσεις (Fam, 1995; Ferraz, 1995).

Κατά το κλινικά ανενεργό στάδιο οι κρύσταλλοι μονοατρίου μπορεί να εξακολουθούν να υπάρχουν σε χαμηλό επίπεδο στο αρθρικό υγρό και ενδεχομένως περιαρθρικά, αλλά και στον αρθρικό υμένα παρέχοντας στον πυρήνα και άλλες επιθέσεις, αν δεν ακολουθήσει θεραπεία (Mandell, 2008; Schumacher, 2008). Σε γενικές γραμμές, η παρουσία αυτών των κρυστάλλων δεν προκαλεί μια φλεγμονώδη αντίδραση. Πιθανώς αυτό οφείλεται στον αριθμό των κρυστάλλων που υπάρχουν και στην επικάλυψή τους με πρωτεΐνες ή στην φύση του μηχανισμού των αρθρικών κυττάρων ωστόσο, παραμένει ακόμα και σήμερα ασαφές (Schumacher, 2008). Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ασθενείς μπορεί να νιώθουν μια πρόδηλη υποκειμενική αίσθηση βαρύτητας λόγω της ήπιας νευροπάθειας της ουρικής αρθρίτιδας ή του χαμηλού βαθμού φλεγμονή κατά το στάδιο αυτό (Toda, 2000).

Σε μια μελέτη ουρικοζουρικών φαρμάκων, διαπιστώθηκε ότι το 70% των ασθενών με intercritical ουρικής αρθρίτιδας εμφάνιζαν επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό πάνω από 9 mg / dL ενώ είχαν μία ή περισσότερες επιθέσεις ουρικής αρθρίτιδας μέσα σε ένα έτος. Επομένως, είναι προφανές ότι οι θεραπείες μείωσης του ουρικού οξέος είναι αναγκαίες για την πρόληψη της μακροχρόνιας καταστροφής των αρθρώσεων σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα. Ένας ασθενής που έχει την εμπειρία μιας οξείας έξαρσης θεωρείται ασθενής ουρικής αρθρίτιδας και δεν βρίσκεται πλέον σε ασυμπτωματικό στάδιο υπερουριχαιμίας. Μετά το επεισόδιο, όταν η έξαρση έχει επιλυθεί, ο ασθενής βρίσκεται στο στάδιο της κλινικά ανενεργής ουρικής αρθρίτιδας. Παρά το γεγονός ότι η ασθένεια είναι ασυμπτωματική σε αυτή τη φάση, η υπερουριχαιμία εξακολουθεί να υπάρχει και η ασθένεια συνεχίζει να εξελίσσεται, εάν τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό δεν αντιμετωπίζονται με θεραπεία (Chen et al, 2006).

Καθώς η νόσος εξελίσσεται η εν λόγω κλινικά ανενεργής φάση της ουρικής αρθρίτιδας θα συντομεύσει λόγω της αυξανόμενης συχνότητας των εξάρσεων, που αντικατοπτρίζει την αύξηση του ουρικού οξέος στο σώμα (Edwards, 2001). Ένας άλλος δείκτης της ανεξέλεγκτης υπερουριχαιμίας και της εξέλιξης της ουρικής αρθρίτιδας κατά

το στάδιο αυτό είναι η παρουσία των κρυστάλλων ουρικού οξέος στις αρθρώσεις, ακόμη και αν τα κλινικά συμπτώματα απουσιάζουν. Κρύσταλλοι έχουν βρεθεί σε αρθρώσεις στις οποίες δεν είχε συμβεί οξεία έξαρση, αλλά ήταν ασυμπτωματικές εκείνο το διάστημα (Pascual et al, 1999; Li-Yu et al, 2001). Κρύσταλλοι επίσης έχουν βρεθεί σε αρθρώσεις ασθενών με ουρική αρθρίτιδα που ποτέ δεν είχαν εμφανή φλεγμονή (Weinberger et al, 1979; Rouault et al, 1982; Pascual et al, 1991).

2.6 Χρόνια τοφώδης ουρική αρθρίτιδα

2.6.1 Συμπτώματα και Χαρακτηριστικά

Η χρόνια τοφώδης ουρική αρθρίτιδα χαρακτηρίζεται από την παρουσία των τόφων. Ο όρος αυτός πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή, διότι, όπως έχει ήδη τονιστεί, η ουρική αρθρίτιδα είναι μια ασθένεια χρόνια, ανεξάρτητα από το στάδιο. Οι τόφοι είναι μάζες κρυστάλλων ουρικού οξέος που κατατίθενται στους μαλακούς ιστούς και μπορεί να εκδηλωθούν κλινικά με πόνο, βλάβες των μαλακών ιστών παραμόρφωση και καταστροφή της άρθρωσης (Pittman et al, 1999). Είναι εναποθέσεις λεπτών βελονοειδών κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου που περιβάλλονται από φλεγμονώδη αντίδραση από μονοκύτταρα και συνοδό κωκκίωμα ξένου σώματος (Σωτηρίου Α. Ράπτη, 2006; Kelley et al, 1993; Edwards, 2001).

Εντοπίζονται συνήθως σε περιοχές που δέχονται πιέσεις όπως ο αχίλλειος τένοντας, ο προεπιγονατιδικός θύλακας και ο ωλεκρανικός θύλακας, αλλά και σε άλλα σημεία όπως το πτερύγιο του αυτιού, οι αρθρώσεις των δακτύλων των χεριών και των ποδιών υποδόρια. (Σωτηρίου Α. Ράπτη, 2006; Kelley et al, 1993; Edwards, 2001). Η ύπαρξή τους είναι ανώδυνη, αναπτύσσονται αθόρυβα προκαλώντας δυσκαμψία και είναι δυνατόν να διαβρώσουν χόνδρους και οστά και σε τελική ανάλυση να καταστρέψουν την άρθρωση που προσβάλλουν, ενώ από το λεπτό και στιλπνό δέρμα εξέρχεται μια ασπροκίτρινη πυκνόρρευστη ουσία που μοιάζει με κιμωλία και αποτελείται από καθαρό ουρικό μονονάτριο (Τσανακτσή και συν, 2008). Πολλοί τόφοι είναι κλινικά εμφανής, χωρίς αυτό να συμβαίνει πάντα. Υπάρχει το ενδεχόμενο μικροί τόφοι να υπάρχουν και στα πρώτα στάδια της ουρικής αρθρίτιδας, οι οποίοι δεν είναι εμφανείς (Edwards, 2001).

Τις περισσότερες φορές τα συμπτώματα της ουρικής αρθρίτιδας εκδηλώνονται μετά από 10 ή περισσότερα χρόνια και συνήθως ακολουθούν μετά από πολλά οξεία επεισόδια της νόσου. Οι παράγοντες που επιδρούν στην ανάπτυξη της χρόνιας τοφώδης

ουρικής αρθρίτιδας είναι η μικρή ηλικία εμφάνισης της νόσου και οι συχνές κρίσεις που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία (Σωτηρίου Ράπτη, 2006). Η χρόνια ουρική αρθρίτιδα προκαλεί συνεχείς πόνους στις αρθρώσεις που είναι δυσάρεστο για τον ασθενή, ακόμη και κατά τη διάρκεια των intercritical περιόδων. Αυτός ο πόνος είναι γενικά λιγότερο έντονος από ότι ο πόνος που σημειώνεται κατά την οξεία έξαρση (Edwards, 2001).

Οι εναποθέσεις των κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου σε μορφή τόφων είναι διαδεδομένες στις βόριες περιοχές λόγω των βροχοπτώσεων και των χαμηλών θερμοκρασιών. Οι λόγοι που ορισμένα άτομα είναι ευαίσθητα στην ανάπτυξη τόφων δεν είναι ακόμα γνωστοί. Οι τόφοι που προκαλούν καταστροφική αρθροπάθεια, μπορεί να είναι εξωαρθρικοί και αρθρικοί και πολλές φορές συνοδεύονται από εκφυλιστικές αλλοιώσεις. (Σωτηρίου Ράπτη, 2006).

Οι επιμολύνσεις των εξελκωμένων τόφων είναι συνήθεις. Μια βαριά μορφή της ουρικής αρθρίτιδας με τόφους γνωστή και ως «ουρική αρθρίτιδα της ακολασίας» εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς που κάνουν κατάχρηση οινοπνεύματος παρασκευασμένο παράνομα στο σπίτι και με την χρήση παλιών μπαταριών αυτοκινήτου που περιέχουν μόλυβδο (Runge et al, 2006).

2.6.2 Προδιαθεσικοί παράγοντες της χρόνιας τοφώδης ουρικής αρθρίτιδας

- Γυναίκες μεγάλης ηλικίας με λήψη διουρητικών, δάκτυλα με οστεοαρθρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία και υπερουριχαιμία.
- Άνδρες μέσης ηλικίας με ουρική αρθρίτιδα και την τριάδα παχυσαρκίας υπέρτασης και κατάχρησης οινοπνεύματος.
- Μεταμοσχευθέντες ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη και διουρητικά.
(Μαυρικάκης, 2006)

2.7 Διάγνωση ουρικής αρθρίτιδας

Η υπερουριχαιμία είναι ασυμπτωματική, αλλά η κρυσταλλοποίηση του ουρικού μονονατρίου στον αγκώνα, στον καρπό, στα δάκτυλα, στα γόνατα, στον αστράγαλο, στην υπαστραγαλική άρθρωση, στο μετατάρσιο και την πρώτη μεταταρσοφαλαγγική άρθρωση μπορεί να προκαλέσει αρθροπάθειας με έντονο πόνο, οίδημα και ερυθρότητα. Η πρότυπη διάγνωση γίνεται με εξέταση του αρθρικού υγρού με πολωτικό μικροσκόπιο στην προσβεβλημένη άρθρωση. Στην ουρική αρθρίτιδα τα κρύσταλλα ουρικού οξέος έχουν

σχήμα βελόνας με ισχυρή αρνητική διπλή διάθλαση, ενώ στην ψευδοουρική αρθρίτιδα οι κρύσταλλοι πυροφωσφορικού ασβεστίου εμφανίζουν σχήμα ρόμβου με ασθενή θετική διπλή διάθλαση (Dore, 2008).

Εικόνα: 15 Τόφοι στον ωλεκρανικό θύλακα Εικόνα: 16 Τόφοι στην περιοχή του αγκώνα



Αν και είναι ο μόνος σίγουρος τρόπος για τη διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας, η απεικόνιση του αρθρικού υγρού κάτω από πολωτικό μικροσκόπιο χρησιμοποιείται σπάνια. Η παρουσία κρυστάλλων ουρικού οξέος στο αρθρικό υγρό είναι gold standard για τη διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας (Jelley et al, 2000). Κλινικοί γιατροί πρωτοβάθμιας περίθαλψης όσο και ρευματολόγοι δεν μπορούν να εκτελούν τακτική ανάλυση του αρθρικού υγρού ακόμη και κατά την αξιολόγηση ενός ασθενή που παρουσιάζει οξεία φλεγμονώδη αρθρίτιδα (Eggebeen, 2007). Οι περισσότερες διαγνώσεις βασίζονται σε ένα προφίλ που αποτελείται από το οικογενειακό ιστορικό, την φυσική εξέταση, τα συμπτώματα, τα φάρμακα και τα επίπεδα του ουρικού οξέος του ασθενή, αν και αυτό δεν είναι ο πιο αξιόπιστος τρόπος (Dore, 2008).

Το ιστορικό του ασθενή μπορεί να αποκαλύψει συνοδά νοσήματα που σχετίζονται συχνά με την ουρική αρθρίτιδα καθώς και προηγούμενα επεισόδια διόγκωσης της άρθρωσης με πόνο αλλά χωρίς τραύμα. Η ουρική αρθρίτιδα σχετίζεται με παράγοντες όπως είναι το οικογενειακό ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας, έκθεση στο κρύο, η κατάχρηση οινοπνεύματος και ακόμα και ιστορικό υπερουριχαιμίας μπορεί να ανακαλυφθεί. Περίπου το 90% των πρώτων οξέων επεισοδίων της ουρικής αρθρίτιδας αφορούν μόνο σε μια άρθρωση, αν και περίπου το 50% των αρχικών επιθέσεων εμφανίζονται στην πρώτη άρθρωση του μεγάλου δάχτυλου του ποδιού (Harris, 1999). Οι πιο κοινές αιτίες του πόνου σε αυτό σημείο είναι η οστεοαρθρίτιδα (Dore, 2008). Ο ασθενής θα πρέπει να εξετάζεται για τόφους στο αυτί, στο γόνατο, στον αρθρικό θύλακα ωλεκράνου και στις επιφάνειες των εκτεινόντων μυών του βραχίονα και των ποδιών (Eggebeen, 2007).

2.8 Μέτρηση επιπέδων ουρικού οξέος ορού

Η διαγνωστική αξία της μέτρησης του επιπέδου του ουρικού οξέος στον ορό είναι περιορισμένη (Logan et al, 1995; Schlesinger et al, 1997). Η υπερουριχαιμία είναι ένας κρίσιμος παράγοντας κινδύνου για ουρική αρθρίτιδα, αν και τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό δεν αποτελούν αξιόπιστο παράγοντα πρόβλεψης ή διαγνωστικό τεστ κατά τη διάρκεια μιας οξείας επίθεσης της ουρικής αρθρίτιδας (Mandell, 2008). Τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος δεν επιβεβαιώνουν κατ' ανάγκη τη διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας, αν και η συχνότητα της και η νεφροπάθεια εξαιτίας του ουρικού οξέος (νεφρολιθίαση και διάμεσος νεφροπάθεια), αυξάνονται όταν τα επίπεδα του ουρικού οξέος είναι $> 9 \text{ mg}/100 \text{ mL}$ (Kramer et al, 2003).

Ένα φυσιολογικό επίπεδο ουρικού οξέος σαφώς δεν αποκλείει την οξεία ουρική αρθρίτιδα. Παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα ουρικού οξέος $< 8 \text{ mg}/\text{dL}$ θεωρούνται φυσιολογικά σε πολλά νοσοκομεία, τιμές $> 6,8 \text{ mg} / \text{dL}$, είναι πάνω από τα επίπεδα κορεσμού και μπορούν να προκαλέσουν την εναπόθεση ουρικών κρυστάλλων. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος σαφώς μπορούν, είτε να αυξηθούν ή να μειωθούν σε οξείες επιθέσεις ουρικής αρθρίτιδας και μπορεί ακόμη και να είναι κάτω από τα επίπεδα κορεσμού. Δεδομένου ότι πολλοί ασθενείς έως και 42% μπορεί να έχουν φυσιολογικά επίπεδα ουρικού οξέος κατά τις περιόδους της οξείας ουρικής αρθρίτιδας (Logan et al, 1995; Schlesinger et al, 1997).

Για τη διαχείριση ενός ασθενούς με ουρική αρθρίτιδα είναι απαραίτητη η μέτρηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό κατά τη διάρκεια μιας οξείας επίθεσης, κατά τη θεραπεία της με αντιφλεγμονώδη φάρμακα και κατά την επαναξιολόγηση του ασθενή 2 εβδομάδες μετά την επίλυση της. Αν τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό δεν είναι αυξημένα κατά τη διάρκεια της οξείας επίθεσης, είναι πιθανόν να είναι αυξημένες 2 εβδομάδες αργότερα, αν ο ασθενής έχει ουρική αρθρίτιδα (Urano et al, 2002). Αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό κατά τη διάρκεια των intercritical περιόδων προβλέπουν μελλοντικές επιθέσεις ουρικής αρθρίτιδας (Shoji et al, 2004). Οι μετρήσεις των τιμών του ουρικού οξέος στον ορό κατά τη διάρκεια της αρχικής επίθεσης και στη συνέχεια 2 εβδομάδες αργότερα μπορούν να συγκριθούν για να βοηθήσουν στην εξέταση μιας υποτιθέμενης διάγνωσης της ουρικής αρθρίτιδας. Σε μελέτη τους, ο Rigby και συνεργάτες του κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος στον

ορό (<4 mg / dL) 2 εβδομάδες μετά από φλεγμονώδη επίθεση της αρθρίτιδας, η διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας είναι απίθανη (Rigby et al, 1994).

Υπάρχουν πολλά περισσότερα άτομα με υπερουριχαιμία συγκριτικά με τα άτομα που έχουν ουρική αρθρίτιδα, γεγονός που υποδεικνύει ότι άλλοι παράγοντες είναι απαραίτητοι για την ανάπτυξη της κλινικής νόσου. Εντούτοις, μερικοί πάσχοντες με ουρική αρθρίτιδα δεν έχουν υπερουριχαιμία κατά το χρόνο της παρουσίασης της νόσου. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό μπορεί να είναι φυσιολογικά κατά το χρόνο της οξείας επίθεσης και θα πρέπει να μετρώνται 2 εβδομάδες αργότερα. Τα χαμηλά επίπεδα του ουρικού οξέος 2 εβδομάδες μετά από ένα ξέσπασμα είναι ασυνήθιστα για πραγματική ουρική αρθρίτιδα. Μια μελέτη παρατήρησης ασθενών με ουρική αρθρίτιδα υπογραμμίζει την έλλειψη αξιοπιστίας των μετρήσεων των επιπέδων του ουρικού οξέος κατά τη διάρκεια μιας οξείας επίθεσης (Logan et al, 1997).

Παρά τους περιορισμούς αυτούς, τα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό θα είναι αυξημένα σε κάποιο βαθμό σε έναν ασθενή με ουρική αρθρίτιδα και είναι σημαντικό να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος, ωστόσο δεν αποτελούν το μοναδικό κριτήριο για την διάγνωση ουρικής αρθρίτιδας. Παρά το γεγονός ότι η διαρκής υπερουριχαιμία είναι ένας παράγοντας κινδύνου για οξεία ουρική αρθρίτιδα, τοφώδης ουρική αρθρίτιδα και νεφρολιθίαση από λίθους ουρικού οξέος, οι περισσότεροι ασθενείς με υπερουριχαιμία δε θα προσβληθούν ποτέ από την ουρική αρθρίτιδα. Καμία θεραπεία δεν απαιτείται για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς, αλλά είναι απαραίτητο να καθοριστεί η αιτία της υπερουριχαιμίας και να διορθωθεί αν είναι δυνατόν (Nuki et al, 2006).

Η απέκκριση του ουρικού οξέος μπορεί να ελέγχεται με μια 24-ωρη συλλογή ή με υπολογισμό του λόγου ουρικού οξέος/κρεατινίνης στα ούρα χρησιμοποιώντας έναν αλγόριθμο για τον υπολογισμό του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (Simkin, 2001).

2.9 Ανάλυση αρθρικού υγρού

Ακόμα και όταν η κλινική εμφάνιση υποδηλώνει έντονα την ουρική αρθρίτιδα, η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιώνεται με αναρρόφηση δια βελόνης της ερεθισμένης άρθρωσης ή όταν υπάρχουν υπόνοιες για την ύπαρξη τόφων (Lally et al, 1989). Η ανάλυση του αρθρικού υγρού αποτελεί την οριστική μέθοδο για τη διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας. Ωστόσο η ανάλυση αυτή δεν εκτελείται τακτικά στην κλινική πράξη διότι: ενίοτε, η αναρρόφηση της άρθρωσης δεν φαίνεται να περιέχει αρθρικό υγρό και ο κλινικός

γιατρός μπορεί να ανησυχεί για το ενδεχόμενο μιας στεγνής άρθρωσης. Άλλες πιθανές αιτίες περιλαμβάνουν την έλλειψη εμπειρίας στην αναρρόφηση και την αξιολόγηση του αρθρικού υγρού ή περιορισμένη πρόσβαση στο πολωτικό μικροσκόπιο που χρησιμοποιείται για την εξέταση του αρθρικού υγρού. Σε μια πολυάσχολη πρωτοβάθμια πρακτική περίθαλψη, όπου ο γιατρός έχει περίπου 7-11 λεπτά στη διάθεση του για την εξέταση ενός ασθενή μπορεί να μην υπάρξει χρόνος για την αναρρόφηση του αρθρικού υγρού. Ο επείγων χαρακτήρας της εξέτασης του αρθρικού υγρού είναι ένα άλλο ζήτημα, διότι το αρθρικό υγρό πρέπει να εξετάζεται αμέσως, δεδομένου ότι οι κρύσταλλοι μπορούν να γίνουν μικρότεροι, λιγότεροι σε αριθμό και με ασθενέστερη διπλή διάθλαση με το χρόνο (Poor et al, 2003).

Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1960, ο ΜακΚάρτι και ο Hollander περιγράφουν την μέθοδο για την ανάλυση του αρθρικού υγρού. Μια σταγόνα αρθρικού υγρού θα πρέπει να εξεταστεί άμεσα σε μικροσκόπιο πολωμένου φωτός μικροσκόπιο (McCarty et al, 1961).

Εικόνα: 17 Κρύσταλλοι ουρικού μονονατρίου από τόφο που παρατηρήθηκαν σε μικροσκόπιο πολωμένου φωτός



Το αρθρικό υγρό θα πρέπει να εξετάζεται αμέσως μετά τη λήψη του. Αν οι κρύσταλλοι ουρικού μονονατρίου (MSU) δεν μπορούν να προσδιοριστούν στο υγρό παρασκεύασμα μετά από 5 έως 10 λεπτά, το υπόλοιπο αρθρικό υγρό θα πρέπει να φυγοκεντρείται και το ίζημα στην συνέχεια να εξετάζεται. Αυτή η τεχνική μπορεί να αυξήσει την απόδοση αν μόνο λίγοι κρύσταλλοι είναι παρόντες. Οι ουρικοί τόφοι θα πρέπει να εξετάζονται επάνω σε μια διαφάνεια και μόνο μια μικρή ποσότητα του τοφόδου υλικού είναι απαραίτητη για το σκοπό αυτό. Το επίχρισμα από τον ουρικό τόφο θα δείξει μια μάζα (κρυστάλλων σε σχήμα βελόνας) από την διπλή διάθλαση (Scalapino et al, 1984). Κρύσταλλοι μονονατρίου έχουν σχήμα βελόνας περίπου 2 έως 20mm. Εμφανίζουν ισχυρή αρνητική διπλή διάθλαση υπό πολωμένο φως. Εμφανίζονται κίτρινοι όταν είναι

παράλληλοι προς τον άξονα της αργής δόνησης του αντισταθμιστή και μπλε όταν βρίσκεται κάθετη προς τον ίδιο άξονα (Scalapino et al, 1984; Rott et al, 2003). Οι κρύσταλλοι MSU μπορεί να παρατηρηθούν σε ποσοστό άνω του 95% των ασθενών με οξεία ουρική αρθρίτιδα (Lawry et al, 1988). Σε μερικούς ασυμπτωματικούς ασθενείς, MSU κρύσταλλα ανιχνεύονται επίσης στις αρθρώσεις στις οποίες δεν υπάρχει φλεγμονή και αυτό πιθανόν να επιβεβαιώσει τη διάγνωση (Weinberger et al, 1986; Bomalaski et al 1979).

Κρύσταλλοι ουρικού μονονατρίου σε μεγάλο βαθμό βρίσκονται ενδοκυττάρια κατά την οξεία ουρική επίθεση και κατά την intercritical περίοδο, ενώ στη χρόνια ουρική αρθρίτιδα βρίσκονται κυρίως στον εξωκυττάριο χώρο και ελεύθεροι στο αρθρικό υγρό. Σε ασθενείς με οξεία ουρική αρθρίτιδα ο αριθμός των λευκοκυττάρων είναι αυξημένος 2000 – 100 000/ml. Το αρθρικό υγρό θα ήταν καλό να εξεταστεί εντός 6 ωρών από την παρακέντηση τους άρθρωσης γιατί αλλιώς μειώνεται η αξία των αποτελεσμάτων. Εάν η μικροσκοπική εξέταση καθυστερήσει, το αρθρικό υγρό θα πρέπει να καταψύχεται. (Kerolus et al, 1989). Αν και η απόδειξη της παρουσίας των κρυστάλλων MSU στην αναρρόφηση του αρθρικού υγρού είναι η μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας, υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των εξεταστών. Αρκετές μελέτες εξέτασαν την ποιότητα αναγνώρισης του αρθρικού υγρού. Από τα 25 εργαστήρια που μελετήθηκαν από τον Von Essen και Holtt, τα 19 εντοπίζουν όλους τους κρυστάλλους ουρικού μονονατρίου σωστά (VonEssen et al, 1990). Σε μια μελέτη από τον Hasselbacher, οι κρύσταλλοι εντοπίστηκαν σωστά στα 39 από τα 50 δείγματα (Hasselbacher, 1987). Ο Petrocelli και οι συνεργάτες του βρήκαν εξίσου καλά αποτελέσματα για την αναγνώριση των κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου με την gram χρώση και στα υγρά παρασκευάσματα του αρθρικού υγρού (Petrocelli et al, 1998).

Εικόνα:18 Ενδοκυττάριος κρύσταλλος ουρικού μονονατρίου που παρατηρήθηκε με το μικροσκόπιο πολωμένου φωτός.



Μελέτες για την αναπαραγωγικότητα των αναλύσεων του αρθρικού υγρού, ωστόσο έχουν δείξει ότι ορισμένα εργαστήρια δεν τις εκτελούν καλά (Schumacher et al 1986; McGill et al 1991). Η συγκέντρωση των κρυστάλλων είναι σημαντική για να καταστεί η διάγνωση (Gordon et al, 1989). Η εξέταση του αρθρικού υγρού μπορεί επίσης να αποκλείσει άλλες παθήσεις που μιμούνται την ουρική αρθρίτιδα, όπως η σηπτική αρθρίτιδα και η ψευδοουρική αρθρίτιδα. Περιστασιακά, οι ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα μπορεί να παρουσιάσουν αρθρικό υγρό χωρίς κρυστάλλους ουρικού μονονατρίου. Ωστόσο, η αναρρόφηση του αρθρικού υγρού επαναλαμβάνεται ανά πέντε ώρες σε μια ημέρα και αργότερα στους περισσότερους από αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζονται κρύσταλλοι στο αρθρικό υγρό (Schumacher et al 1975; Bomalaski et al, 1986).

Η υψηλή περιεκτικότητα του αρθρικού υγρού σε κρύσταλλα, βοηθάει τους παρατηρητές να οδηγηθούν σε ακριβή αποτελέσματα. Είναι μερικές φορές δύσκολο να διαφοροποιηθεί αν ένας ασθενής με οξεία κρίση έχει ουρική αρθρίτιδα ή ψευδοουρική αρθρίτιδα. Η ψευδοουρική αρθρίτιδα αποτελεί μια νόσο εναπόθεσης του διένυδρο πυροφωσφορικού ασβεστίου (CPPD). Η χρόνια αρθρίτιδα είναι η άλλη ψευδοουρική αρθρίτιδα και παίρνει το όνομά της λόγω της κλινικής της εικόνας η οποία είναι παρόμοια με εκείνη της ουρικής αρθρίτιδας. Σχεδόν το ήμισυ των οξέων επεισοδίων αυτής της νόσου επηρεάζουν τα γόνατα, ωστόσο και οι καρποί, οι μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις, οι αγκώνες και οι ώμοι μπορούν επίσης να συμμετάσχουν. Επιπλέον, ορισμένοι κρύσταλλοι CPPD μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθούν από κρυστάλλους ουρικού μονονατρίου με ένα κανονικό μικροσκόπιο. Με το πολωμένο φως, ωστόσο, η διαφορά μεταξύ των 2 τύπων των κρυστάλλων είναι εμφανής και μπορεί να γίνει ακριβής διάγνωση. Οι κρύσταλλοι CPPD έχουν ρομβοειδές σχήμα και ασθενή θετική διπλή διάθλαση, ενώ οι κρύσταλλοι MSU έχουν σχήμα βελόνας με ισχυρή αρνητική διπλή διάθλαση (Nuki et al, 2006).

2.10 Φυσική εξέταση ουρικής αρθρίτιδας

Φυσική εξέταση των ασθενών με ιστορικό που υποδηλώνει ουρική αρθρίτιδα είναι απαραίτητη. Θα πρέπει να περιλαμβάνει όχι μόνο τις αρθρώσεις, αλλά και τις εκτεινόμενες επιφάνειες του βραχίονα και των ποδιών. Όταν οι ασθενείς σε μια επίσκεψη βρεθούν ύποπτοι για ουρική αρθρίτιδα, θα πρέπει να καθοδηγούνται να αφαιρούνται τα παπούτσια και οι κάλτσες τους και να ανασηκώνονται τα μανίκια τους για να είναι δυνατός ο έλεγχος

για την επιβεβαίωση των τόφων, οι οποίοι υποδηλώνουν προηγούμενο ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας (Rott et al, 2003).

Όπως έχει περιγραφεί, η οξεία ουρική αρθρίτιδα χαρακτηρίζεται από ταχεία έναρξη και συσσώρευση του πόνου. Η ταχύτητα της έναρξης του πόνου και του οιδήματος σχετίζεται με την διάγνωση. Συμπτώματα που χρειάζονται μέρες ή εβδομάδες και όχι ώρες για να αναπτυχθούν μάλλον υποδεικνύουν μια άλλη διαταραχή εκτός από την ουρική αρθρίτιδα. Ο πόνος περιγράφεται ως ο χειρότερος πόνος που το άτομο έχει ποτέ υποστεί. Αυτός ο εξαιρετικός πόνος στην οξεία ουρική αρθρίτιδα σχετίζεται με θερμότητα, ερυθρότητα και οίδημα των επηρεαζόμενων αρθρώσεων (Grahame et al, 1970).

Στους άνδρες, το αρχικό επεισόδιο αφορά μια άρθρωση. Ο τυπικός ασθενής έχει την τάση να βιώσει την ουρική αρθρίτιδα αρχικά στα κάτω άκρα. Η πρώτη μεταταρσοφαλαγγική άρθρωση (ποδάγρα) αρχικά εμπλέκεται στο ήμισυ περίπου του συνόλου των ανδρών με ουρική αρθρίτιδα. Άλλες ενώσεις που εμπλέκονται (κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας) περιλαμβάνουν το ραχιαίο τμήμα της καμάρας του άκρου ποδός, τα γόνατα, τους καρπούς, τα δάχτυλα, τον ωλεκρανικό θύλακα και το αυτί (Grahame et al, 1970; Rott et al, 2003). Συστηματικά συμπτώματα και σημάδια κόπωσης, πυρετό και ρίγη μπορεί να συνοδεύουν την οξεία αρθρίτιδα. Το πρώτο επεισόδιο της ουρικής αρθρίτιδας συχνά ξεκινά το βράδυ. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι υπάρχει ένα σταθερό επίπεδο του ουρικού οξέος στο υγρό της άρθρωσης και κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης, το νερό απορροφάται πιο γρήγορα από το ουρικό. Η αύξηση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος ή των MSU κρυστάλλων στην άρθρωση οδηγεί σε επιθέσεις λόγω κατακρήμνισης. Η φυσική πορεία της οξείας ουρικής αρθρίτιδας χωρίς θεραπεία διαφέρει και διαρκεί αρκετές ώρες μέχρι αρκετές εβδομάδες (Lawry et al, 1988).

Με την ανεξέλεγκτη υπερουριχαιμία, το ουρικό οξύ στο σώμα αυξάνεται και όλο και περισσότερες αρθρώσεις συμμετέχουν. Αργότερα οι επιθέσεις μπορεί να είναι πολυαρθρικές. Οι πολυαρθρικές επιθέσεις τείνουν να είναι λιγότερο απότομες στην έναρξη, με μικρότερη ένταση του πόνου και πιο πιθανό να σχετίζονται με εγγενής διαταραχή σε σχέση με τις μονοαρθρικές επιθέσεις (Lawry et al, 1988). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα οξεία φλεγμονώδη γεγονότα της ουρικής αρθρίτιδας δεν περιορίζονται μόνο στις αρθρώσεις. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα στον ωλεκρανικό θύλακα και τους τένοντες πρέπει εξετάζονται για την ύπαρξη της ουρικής αρθρίτιδας, η οποία μπορεί να συμβεί και σε αυτές τις θέσεις. Μικρά τραύματα, η κατάχρηση οινοπνεύματος, η χειρουργική επέμβαση, η διατροφική ατασθαλία, η θεραπεία της υπερουριχαιμίας ή χρήση των διουρητικών και η σοβαρή ασθένεια μπορεί να επιταχύνουν τις επιθέσεις

(Reginato et al, 1988). Η ουρική αρθρίτιδα σε γυναίκες ακολουθεί ένα διαφορετικό τύπο εξέλιξης από αυτό των ανδρών. Μόνο ένας μικρός αριθμός των γυναικών αρχίζουν με οξεία ποδάγρα (πρώτη μεταρσοφαλαγγική αρθρίτιδα). Η πιο συνηθισμένη μορφή είναι η οξεία πολυαρθρική ουρική αρθρίτιδα, ιδιαίτερα των χεριών, των αρθρώσεων του ταρσού, των γονάτων και των αστραγάλων (Meyers et al, 1986).

Οι γυναίκες τείνουν να αναπτύσσουν τόφους σύμφωνα με τους Heberden και Buchard (σκληρές οστεώδης διευρύνσεις στις μικρές αρθρώσεις των δακτύλων εμφανίζονται σε οστεοαρθρίτιδα), μερικές φορές με ελάχιστη φλεγμονή (Lally et al, 1986). Αυτή η άτυπη συμμετοχή των αρθρώσεων μπορεί να προκαλέσει διαγνωστική σύγχυση με την ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η ουρική αρθρίτιδα, ωστόσο, τείνει να είναι λιγότερο συμμετρική από ό, τι η τυπική ρευματοειδή αρθρίτιδα. Επίσης, η ουρική αρθρίτιδα είναι συνήθως λιγότερο σοβαρή στους ηλικιωμένους από ό, τι σε νεότερους ασθενείς (Campbell, 1988) και συχνά συγχέεται με την οστεοαρθρίτιδα. Αυτό περιπλέκεται περαιτέρω από τη συνύπαρξη της ουρικής αρθρίτιδας και της οστεοαρθρίτιδας στις ίδιες αρθρώσεις (Lally et al, 1989).

Η χρόνια τοφώδης ουρική αρθρίτιδα αναπτύσσεται συνήθως μετά από 10 ή περισσότερα χρόνια της ύπαρξης διαλείπουσας οξείας ουρικής αρθρίτιδας, αν και σε σπάνιες περιπτώσεις οι τόφοι μπορεί να είναι η αρχική εκδήλωση της νόσου (Wernick et al, 1992). Οι τόφοι εμφανίζονται ως σταθερό οίδημα, αν υπάρχει φλεγμονή και ερύθημα του υπερκείμενου δέρματος. Υπόλευκο αλευρώδη υλικό μπορεί παρατηρηθούν στον ελκωτικό τόφο. Τόφοι μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε σημείο, αλλά οι πιο συχνές περιοχές είναι τα χέρια, τα ποδιών και τον ωλεκρανικό θύλακα. Τόφοι στον έλικα ή στην ανθέλικα του αυτιού είναι κλασικοί, αλλά λιγότερο συχνοί. Τόφοι έχουν επίσης αναφερθεί στο μάτι (Martinez-Cordero et al, 1986) στον καρπιαίο σωλήνα (Champion, 1979) και στις βαλβίδες της καρδιάς (Scalapino et al, 1984). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η διάγνωση είναι συχνά ανυποψίαστη μέχρι την χειρουργική επέμβαση. Οι τόφοι μπορεί να σχετίζονται με την καταστροφική παραμορφωτική αρθρίτιδα και μπορεί να προκαλούν πληγές, οπότε οι μολύνσεις μπορεί να αποτελέσουν προβλήματα. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι τόφοι ορισμένες φορές τείνουν να δημιουργήσουν σύγχυση με ρευματοειδή οζίδια και κατά συνέπεια σε περίπτωση αμφιβολίας, θα πρέπει να γίνει αναρρόφηση για την ανίχνευση κρυστάλλων MSU. Σε τελευταία στάδια της ουρικής αρθρίτιδας, πολλαπλές αρθρώσεις μπορεί να εμπλέκονται, το οποίο μπορεί να συγχέεται με άλλες διαγνώσεις, όπως η ψωριασική αρθρίτιδα ή διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα (Harris et al, 1963).

2.11 Κριτήρια ταξινόμησης

Τα πρώτα κριτήρια για την κατάταξη της ουρικής αρθρίτιδας προτάθηκαν στο συμπόσιο της Ρώμης από τις μελέτες του πληθυσμού για τα ρευματικά νοσήματα. Σύμφωνα με τα κριτήρια της Ρώμης, για να διαγνωστεί ουρική αρθρίτιδα, οι ασθενείς θα πρέπει να πληρούν 2 από τα ακόλουθα 4 κριτήρια:

1. Επίπεδο SU > 7 mg / dL στους άνδρες ή > 6 mg / dL στις γυναίκες
2. Η παρουσία τόφων.
3. Η παρουσία των κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου και στο αρθρικό υγρό ή ιστούς και
4. ιστορικό επώδυνης διόγκωσης της άρθρωσης με απότομη έναρξη και ύφεση μέσα σε 2 εβδομάδες

(Kellgren et al, 1963).

Τα κριτήρια αυτά τροποποιήθηκαν σε ένα διεθνές συμπόσιο που πραγματοποιήθηκε στη Νέα Υόρκη το 1966. Οι σημαντικότερες αλλαγές ήταν η προσθήκη της απάντησης στην κολχικίνη και την απομάκρυνση των επιπέδων SU από τον κατάλογο των κριτηρίων (Bennett et al, 1968). Τα κριτήρια της Νέας Υόρκης εξακολουθούν να είναι χρήσιμα στην καθημερινή κλινική πρακτική. Περιλαμβάνουν την ύπαρξη ενός σαφούς ιστορικού τουλάχιστον 2 επιθέσεων της επώδυνης διόγκωσης της άρθρωσης με πλήρη υποχώρηση μέσα σε 2 εβδομάδες, ένα σαφές ιστορικό ή παρατήρηση ποδάγρας, την παρουσία ενός τόφου, καθώς και την ταχεία αντιμετώπιση με κολχικίνη εντός 48 ωρών από την έναρξη της θεραπείας. Δύο από αυτά τα κριτήρια απαιτούνται για την κλινική διάγνωση, αλλά η οριστική διάγνωση μπορεί να γίνει εάν οι κρύσταλλοι ουρικού μονονατρίου εμφανίζονται στο αρθρικό υγρό ή στους ιστούς (Nuki et al, 2006).

Οι Rigby και Wood σύγκριναν τα κριτήρια της Νέας Υόρκης και της Ρώμης, σε 59 ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και 761 ασθενείς με άλλες αρθροπάθειες. Βρήκαν ότι το καλύτερο ατομικό κριτήριο ήταν μια ή περισσότερες επιθέσεις από ποδάγρα (κριτήρια Νέας Υόρκης). Αντίθετα, η παρουσία ενός τόφου ήταν το λιγότερο πολύτιμο κριτήριο. Τα κριτήρια της Νέας Υόρκης ήταν πιο ευαίσθητα και ειδικά σε σύγκριση με τα κριτήρια της Ρώμης. Οι Rigby και Wood εξέτασαν επίσης την αξία του προσδιορισμού των επιπέδων του SU σε νέους ασθενείς σε εξωτερικά ιατρεία ρευματολογίας. Το gold standard στην μελέτη αυτή ήταν η κλινική εκτίμηση από ρευματολόγους. Ο προσδιορισμός των επιπέδων του SU είναι κριτήριο για τη διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας στα κριτήρια της Ρώμης

αλλά δεν υπάρχει στα κριτήρια της Νέας Υόρκης. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε μια κλινική εικόνα που μοιάζει με ουρική αρθρίτιδα με χαμηλά επίπεδα SU ανεξάρτητη από την επίθεση της ποδάγρας, η διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας είναι απίθανη (Rigby et al, 1994).

Το 1977, το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας δημοσίευσε προκαταρκτικά κριτήρια για την ταξινόμηση της ουρικής αρθρίτιδας για την χρήση είτε σε κλινικό περιβάλλον ή ως βάση στις πληθυσμιακές επιδημιολογικές μελέτες (Wallace et al 1977). Τα άτομα είχαν ταξινομηθεί ως πάσχοντες από ουρική αρθρίτιδα, όταν είχαν κρύσταλλα ουρικού μονονατρίου στο αρθρικό υγρό, παρουσία ενός τόφου αποδεδειγμένα ή τουλάχιστον 6 από τα υπόλοιπα 11 κριτήρια (Πίνακας 1). Τα κριτήρια αυτά εξήχθησαν από πληθυσμό με ρευματικές νόσους στον οποίο 6 ή περισσότερα από τα 11 κριτήρια ήταν παρόν στο 87,6% των 178 ασθενών με οξεία ουρική αρθρίτιδα. Ωστόσο δεν έχουν γίνει μελέτες σχετικά με την εγκυρότητα και τη χρησιμότητα οποιουδήποτε από αυτά τα διαγνωστικά κριτήρια (Wallace et al, 1977).

Πίνακας 1: Προκαταρκτικά κριτήρια για την ταξινόμηση της ουρικής αρθρίτιδας

<i>Περισσότερες από μια επίθεσεις της οξείας αρθρίτιδας</i>
Η μέγιστη φλεγμονή αναπτύσσεται μέσα σε 1 ημέρα
Μονοαρθρική επίθεση
Ερυθρότητα πάνω στις αρθρώσεις
Η πρώτη μεταταρσοφαλαγγική άρθρωση επώδυνη ή πρησμένα
Μονομερής επίθεση στην πρώτη μεταταρσοφαλαγγική άρθρωση
Τόφοι (αποδεδειγμένη ή εικαζόμενη)
Υπερουριχαιμία
Ασύμμετρη διόγκωση εντός μια άρθρωσης στην ακτινογραφία
Υποφλοιώδεις κύστες χωρίς διαβρώσεις στην απλή ακτινογραφία
Μονοάτριο ουρικού οξέος μονοϋδρικοί μικροκρύσταλλοι στο αρθρικό υγρό κατά τη διάρκεια επίθεσης
Η καλλιέργεια του αρθρικού υγρού αρνητική για μικροοργανισμούς κατά τη διάρκεια επίθεσης

Πηγή: (Wallace et al, 1977)

Το έργο του ευρωπαϊκού συνδέσμου κατά των ρευματισμών σε μια προσπάθεια δύναμης οδηγήθηκε στην ανάπτυξη «προτάσεων-κλειδιά» ή συστάσεων σχετικά με τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό από καλύτερα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία (με βάση μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των εκθέσεων που δημοσιεύθηκαν κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 50 ετών) και με την συναίνεση των εμπειρογνομώνων (Zhang et al, 2006).

Οι εμπειρογνώμονες πρόσφεραν καθοδήγηση, αλλά δεν επικυρώθηκε με μελέτες μέχρι σήμερα. Τεκμηριωμένες συστάσεις για τη διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας από τον Ευρωπαϊκό σύνδεσμο κατά των Ρευματισμών (EULAR) αναφέρουν ότι σε οξεία επίθεση, η ταχεία ανάπτυξη έντονου πόνου, οιδήματος και ευαισθησία που κορυφώνεται μέσα σε 6 με 12 ώρες, ειδικά με υπερκείμενο ερύθημα, είναι ιδιαίτερα ενδεικτικά της φλεγμονής από κρυστάλλους, αν και δεν είναι ειδικά για την ουρική αρθρίτιδα. Αυτές οι συστάσεις αναφέρουν εξάλλου ότι για τις τυπικές παρουσιάσεις της ουρικής αρθρίτιδας (όπως οι επαναλαμβανόμενη ποδάγρα με υπερουριχαιμία) η κλινική διάγνωση είναι η μόνη που έχει ικανοποιητική ακρίβεια (Zhang et al, 2006).

Τόσο οι συστάσεις EULAR όσο και τα κριτήρια ACR αναφέρουν ότι αν και το gold standard για τη διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας είναι η παρουσία κρυστάλλων ουρικού οξέος στην ανάλυση του αρθρικού υγρού, η κλινική διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να γίνει με βάση ορισμένων κριτηρίων του ασθενούς. Αυτή η κλινική ή πιθανή διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας θα πρέπει να γίνεται με βάση τα ακόλουθα κριτήρια:

- Προσεκτική εξέταση του ασθενή και του οικογενειακού του ιστορικού, συμπεριλαμβανομένων ερωτήσεων σχετικά με συνοσηρές συνθήκες που συχνά συνδέονται με την ουρική αρθρίτιδα (όπως η υπερτριγλυκεριδαιμία, ο διαβήτης, στεφανιαία νόσο, υπέρταση και το μεταβολικό σύνδρομο) όπως επίσης αν ο ασθενής είχε προηγούμενα παρόμοια επεισόδια οξέος πόνου στις αρθρώσεις και διόγκωση απουσία τραύματος.
- Ο λεπτομερής προσδιορισμός όλων των υφιστάμενων φαρμάκων, καθώς ορισμένα από τα οποία μπορεί να σχετίζονται με υπερουριχαιμία.
- Μια λεπτομερής φυσική εξέταση.

(Dore, 2008)

Τεκμηριωμένες συστάσεις / προτάσεις για τη διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας από την Ευρωπαϊκή Ένωση κατά των Ρευματισμών (EULAR):

1. Στην οξεία επίθεση η ταχεία ανάπτυξη του έντονου πόνου, του οιδήματος και της ευαισθησίας φθάνουν στο μέγιστό μέσα σε 6-12 ώρες. Μπορεί να προϋπάρχει ερύθημα, το οποίο υποδηλώνει φλεγμονή από κρυστάλλους αν και δεν είναι καθοριστικό για την διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας.

2. Σε τυπικές εμφανίσεις της ουρικής αρθρίτιδας (όπως επαναλαμβανόμενη ποδάγρα με υπερουριχαιμία) η κλινική διάγνωση είναι η μόνη με ικανοποιητική ακρίβεια, αλλά δεν είναι καθοριστική χωρίς την επιβεβαίωση της ύπαρξης κρυστάλλων.
3. Παρουσία των κρυστάλλων ουρικού μονοατρίου ή τόφων στο αρθρικό υγρό επιτρέπει μια οριστική διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας.
4. Αν και είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για ουρική αρθρίτιδα, τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό δεν επιβεβαιώνουν ή αποκλείουν την ουρική αρθρίτιδα. Πολλοί άνθρωποι με υπερουριχαιμία δεν αναπτύσσουν ουρική αρθρίτιδα και κατά τη διάρκεια της οξείας επίθεσης τα επίπεδα στον ορό μπορεί να είναι φυσιολογικά.
5. Ο προσδιορισμός κρυστάλλων ουρικού μονοατρίου σε αρθρώσεις ασυμπτωματικών ασθενών μπορεί να επιτρέψει μια οριστική διάγνωση σε intercritical περιόδους.
6. Η ουρική αρθρίτιδα και η σηψαιμία μπορεί να συνυπάρχουν. Έτσι όταν υπάρχει η υποψία για σηπτική αρθρίτιδα τότε η χρώση κατά Gram και η καλλιέργεια του αρθρικού υγρού θα πρέπει να εξακολουθήσουν να γίνονται, ακόμη και αν εντοπίζονται κρύσταλλοι ουρικού μονοατρίου.
7. Παράγοντες κινδύνου για την ουρική αρθρίτιδα και οι σχετιζόμενη συνοσυρότητα θα πρέπει να αξιολογηθούν, μεταξύ άλλων και τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου (παχυσαρκία, υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση)
8. Αν και ακτινογραφίες μπορεί να είναι χρήσιμες για την διαφορική διάγνωση και μπορεί να παρουσιάζουν τα τυπικά χαρακτηριστικά της χρόνιας ουρικής αρθρίτιδας, δεν είναι χρήσιμες για τη διάγνωση της οξείας ουρικής αρθρίτιδας (Εικόνα 19).
9. Η αναζήτηση κρυστάλλων ουρικού μονοατρίου συνιστάται σε όλα τα δείγματα αρθρικού υγρού που λαμβάνονται από φλεγμονώδεις αρθρώσεις που δεν έχουν διαγνωσθεί.

(Zhang et al, 2006)

2.12 Ραδιολογία

2.12.1 Ακτινογραφίες (X-ray film)

Οι ανωμαλίες που είναι εμφανείς σε ακτινογραφικές δεν είναι επαρκώς ευαίσθητες και ειδικές για τη διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας. (Brower et al, 1997; Schlesinger, 2005) Μόνο το 45% των ασθενών με ουρική αρθρίτιδα έχουν φανερές ακτινολογικές αλλοιώσεις των οστών και μόνο μετά από 6 έως 8 χρόνια της αρχικής επίθεσης (Brower et al, 1997). Περιαρθρικές διαβρώσεις με προεξέχοντα άκρα δεν φαίνονται ακτινολογικά μέχρι και 6 με 12 χρόνια μετά την αρχική οξεία επίθεση. (Peh, 2001; Buckley, 1996) Οι ακτινολογικές αλλοιώσεις φανερώνουν την χρόνια διαδικασία της ασθένειας. Η ακτινογραφία δεν είναι πολύ χρήσιμη για την διάγνωση των πρώτων επιθέσεων της οξείας ουρικής αρθρίτιδας (Schlesinger, 2005).

Τα ακτινογραφικά ευρήματα είναι γενικά μη ειδικά και αποτελούνται από διόγκωση μαλακών ιστών γύρω από μια άρθρωση. Οστικές ανωμαλίες υποδηλώνουν την παρουσία της χρόνιας ουρικής αρθρίτιδας. Σε γενικές γραμμές, η ουρική αρθρίτιδα πρέπει να είναι χωρίς θεραπεία ή να μην ακολουθείτε επαρκώς η θεραπεία για περίπου 12 χρόνια πριν την εκδήλωση της χρόνιας αρθρίτιδας και τις οστεώδεις διαβρώσεις ώστε να φανούν ευρήματα σε ακτινογραφίες. Κλασικά ακτινολογικά χαρακτηριστικά της ουρικής αρθρίτιδας περιλαμβάνουν τόφους, μια προεξέχουσα άκρη του φλοιού και διατρητές διαβρώσεις των οστών με σκληρά όρια (Buckley, 1996). Περιοχές όπως η σπονδυλική στήλη μπορεί να είναι δύσκολο να αξιολογηθούν με απλές ακτινογραφίες σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ η μαγνητική τομογραφία μπορεί να βοηθήσει στην περαιτέρω διερεύνηση. (Dieppe et al, 1999). Οι απεικονιστικές τεχνικές, όπως η αξονική τομογραφία (CT), το υπερηχογράφημα και η μαγνητική τομογραφία (MRI) θεωρήθηκαν ως διαγνωστικά αλλά και εργαλεία παρακολούθησης της ουρικής αρθρίτιδας (Perez-Ruiz et al, 2007).

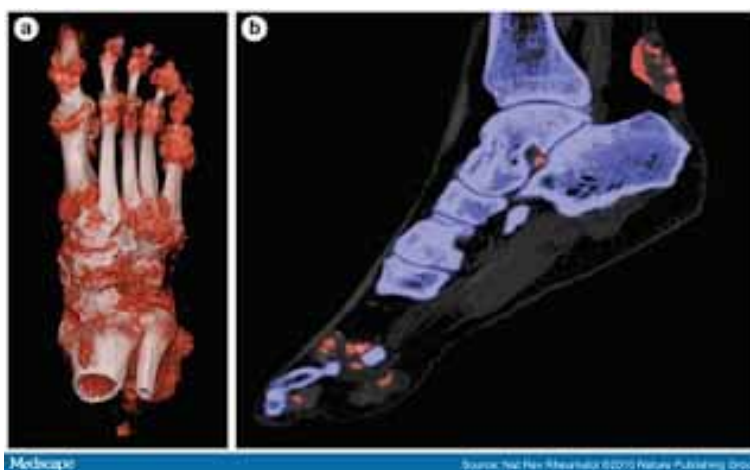
Εικόνα: 19 Ακτινογραφία στην οποία φαίνονται οι τόφοι στην περιοχή του καρπού



2.12.2 Αξονική Τομογραφία (CT)

Οι τεχνικές της αποκαλύπτουν καταθέσεις κρυστάλλων ουρικού μονοατρίου *in vitro* στο εσωτερικό της άρθρωσης του γόνατος, ενώ οι καταθέσεις αυτές δεν είναι ορατές στις απλές ακτινογραφίες (Gerster et al, 1996). Αυξημένη εξασθένηση της δέσμης των ακτίνων X του σαρωτή CT μπορεί να οφείλεται σε μια υψηλή συγκέντρωση των πυρήνων νατρίου στους κρυστάλλους ουρικού μονοατρίου. Είναι γνωστό ότι η αξονική τομογραφία μπορεί να διαγνώσει άμεσα τις πέτρες του ουροποιητικού συστήματος που δεν είναι ορατές στις κλασικές ακτινογραφίες (Dean et al, 1988)

Εικόνα: 20 Αξονική διπλής ενέργειας η οποία αποκαλύπτει πολλαπλές καταθέσεις του ουρικού οξέος (κόκκινο) στον αχίλλειο τένοντα στους κόλπους του ταρσού και στην 1^η μεταταρσοφαλαγγική άρθρωση.



2.12.3 Μαγνητική τομογραφία (MRI)

Η μαγνητική τομογραφία είναι μια χρήσιμη μέθοδος προσδιορισμού της έκτασης της νόσου της τοφώδης ουρικής αρθρίτιδας και μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο διεξαγωγής της εναπόθεσης και της εξάπλωσης των κρυστάλλων MSU. Οι τόφοι έχουν συνήθως χαμηλή ένταση του σήματος και στις δύο σταθμισμένες εικόνες T1- και T2 και ένα μεταβλητό μοτίβο αύξησης σχετικά με την MRI (Gentili, 2003).

Σε μια μελέτη συγκρίθηκαν οι μαλακοί ιστοί και οι οστικές αλλαγές που παρατηρούνται κατά την κλινική εξέταση, σε απλές ακτινογραφίες και στην μαγνητική τομογραφία. Τόσο στις απλές ακτινογραφίες όσο και στην κλινική εξέταση διαπιστώθηκε ότι υποτιμήθηκε σημαντικά το μέγεθος και η έκταση των μαλακών ιστών και οστών που έχουν προσβληθεί από τόφους σε σύγκριση με τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας

MRI. Η τελευταία ανιχνεύει επίσης νωρίς υποκλινικές τοφώδης καταθέσεις και δείχνει ότι οι καταθέσεις του ουρικού οξέος φαίνεται να εξαπλώνονται κατά μήκος των τμημάτων και των επιπέδων της περιτονίας, σε αντίθεση με την παραδοσιακή άποψη της αυστηρής ακτινωτής ανάπτυξης (Popp et al, 1996).

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) δε χρησιμοποιείται συνήθως για την αξιολόγηση της ουρικής αρθρίτιδας. Σπάνια, ένας ουρικός τόφος μπορεί να μιμηθεί κάποια λοιμώδεις ή νεοπλασματική διαδικασία. Στην περίπτωση αυτή, η MRI αξιολόγηση είναι αναγκαία. Στην τοφώδη ουρική αρθρίτιδα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μάζα που εμφανίζει ανομοιόμορφα σήμα χαμηλής και ενδιάμεσης έντασης, ιδίως αν τα παρακείμενα οστά εμφανίζουν διαβρωτικές αλλαγές ή συμμετέχουν και άλλες αρθρώσεις (Yu et al, 2003)

2.12.4 Υπερηχογράφημα

Όσο αφορά τα ευρήματα σπινθηρογραφήματος οστών παρέχει χρήσιμα διαγνωστικά στοιχεία αλλά δεν είναι χρήσιμες για την πραγματοποίηση μιας οριστικής διάγνωσης της ουρικής αρθρίτιδας. Το υπερηχογράφημα είναι μια αξιόπιστη, μη επεμβατική μέθοδος για τη διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας (Thiele et al, 2005). Υπερηχογραφική εξέταση μπορεί να ανιχνεύσει τις εναποθέσεις κρυστάλλων MSU στις χονδροειδείς επιφάνειες, καθώς και τοφώδη υλικά και χαρακτηριστικές διαβρώσεις. Οι μελλοντικές μεγάλες προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και εναποθέσεις κρυστάλλων, χρειάζεται να αξιολογήσουν περαιτέρω τη χρήση του υπερηχογραφήματος στη διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας (Schlesinger, 2005)

2.13 Τι πρέπει να προσέχουμε κατά την οξεία κρίση της ουρικής αρθρίτιδας

Η τυπική παρουσίαση της ουρικής αρθρίτιδας διακρίνεται με πολύ έντονο πόνο που συχνά εμφανίζεται τη νύχτα, όταν τα άκρα είναι πιο κρύα. Η κατακρήμνιση του ουρικού οξέος στα άνω άκρα μπορεί να συμβεί όταν τα άκρα είναι σε οριζόντια θέση και τείνουν να γίνουν κρύα (Saag, 2005) Περίπου το 90% των αρχικών επιθέσεων ουρικής αρθρίτιδας είναι μονοαρθρικές, αφήνοντας μόνο το 10% των περιπτώσεων που είναι ολιγοαρθρικές ή πολυαρθρικές (Harris et al, 1999). Αν εμπλέκονται περισσότερες από μία αρθρώσεις, ειδικά εάν ο ασθενής έχει οικογενειακό ιστορικό που υποδηλώνει ουρική αρθρίτιδα ή λαμβάνει φάρμακα που προκαλούν υπερουριχαιμία, η ουρική αρθρίτιδα θα

πρέπει να εξεταστεί για διαφορική διάγνωση, ακόμη και αν ο ασθενής αρνείται προηγούμενη επίθεση της ουρικής αρθρίτιδας (Πίνακας 3) (Harris et al, 1999).

Συχνά, οι ασθενείς θα καλέσουν το γιατρό πρωτοβάθμιας φροντίδας κατά τη διάρκεια μιας επίθεσης της ουρικής αρθρίτιδας, αλλά δεν είναι σε θέση να προγραμματίσουν μια συνάντηση παρά μόνο μετά την επίλυση της επίθεσης. Όταν είναι δυνατό, οι ασθενείς θα πρέπει να εξεταστούν κατά τη διάρκεια της οξείας επίθεσης για να επιβεβαιωθεί ότι αυτή οφείλεται στην ουρική αρθρίτιδα. Η διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας δεν πρέπει να γίνεται από το τηλέφωνο όταν ο ασθενής περιγράφει τον πόνο στο μεγάλο δάχτυλο του ποδιού, καθώς μόνο το 50% των αρχικών επιθέσεων ουρικής αρθρίτιδας εμφανίζονται στο μεγάλο δάχτυλο του ποδιού και δεν είναι γνωστό τι ποσοστό των οξέων επεισοδίων πόνου στο μεγάλο δάχτυλο του ποδιού οφείλεται στην ουρική αρθρίτιδα. Η πιο κοινή αιτία του πόνου στο μεγάλο δάχτυλο του ποδιού είναι η οστεοαρθρίτιδα. Η ουρική αρθρίτιδα μπορεί επίσης να εμφανιστεί στο πόδι ή στον αστράγαλο (Harris et al, 1999).

Μια οξεία κρίση ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να σχετίζεται με πυρετό, ρίγη, καθώς και ένα υπερυψωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων. Μια γενική εξέταση αίματος θα πρέπει να θεωρηθεί ότι αποκλείει μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές. Ο αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων παρατηρείται και στην σηπτική αρθρίτιδα (Underwood, 2006). Σε αυτές τις καταστάσεις όπως έχει ήδη αναφερθεί θα πρέπει να γίνεται Gram χρώση και καλλιέργεια του αρθρικού υγρού για να εκτιμηθεί αν υπάρχει σηπτική αρθρίτιδα (Dore, 2008). Η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να συμβάλει στην υπερουριχαιμία, αλλά να επηρεάσει και τα επίπεδα των φαρμάκων στον ορό, όπως η αλλοπουρινόλη, της οποίας η κάθαρση γίνεται μέσω των νεφρών. Το μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζεται στο 63% των ατόμων με ουρική αρθρίτιδα και στο 25% των ατόμων χωρίς ουρική αρθρίτιδα (Choi et al, 2008). Τα στοιχεία για το μεταβολικό σύνδρομο αυξάνουν το ποσοστό των πιθανοτήτων του ατόμου να εμφανίσει ουρική αρθρίτιδα. Στον πίνακα 2 συνοψίζονται εργαστηριακές εξετάσεις που θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε ασθενείς με υποψία ουρικής αρθρίτιδας (Underwood, 2006).

(Πίνακας 2) Απαραίτητα τεστ για την διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας

Τεστ	Παρατηρήσεις
Κρύσταλλα ουρικού μονονατρίου στο αρθρικό υγρό	Μόνος τρόπος για να καθοριστεί η διάγνωση με βεβαιότητα
Συγκέντρωση ουρικού οξέος στον ορό	Τα επίπεδα μπορεί να πέσουν κατά τη διάρκεια μιας οξείας επίθεσης
Γενική εξέταση αίματος	Για να γίνει η εξαιρέσει των μυελοϋπερπλαστικών διαταραχών? αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια μπορεί να υποδεικνύει σηπτική αρθρίτιδα
Νεφρική λειτουργία	Υπερουριχαιμία μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια? μειώσει της δόσης της αλλοπουρινόλης
Λιπίδια νηστείας, γλυκόζη και η λειτουργία του θυρεοειδούς	Υπερλιπιδαιμία, ο διαβήτης, υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός πιθανώς να σχετίζονται με την ουρική αρθρίτιδα
Απέκκριση ουρικού οξέος μέσω του ουροποιητικού	Τα ουρικοζουρικά φάρμακα αντενδείκνυται σε ασθενείς με υψηλή απέκκριση του ουρικού οξέος μέσω των ούρων. Ορισμένες αρχές συμβουλεύουν τη μέτρηση αυτή, αν η συγκέντρωση ουρικού οξέος στον ορό είναι $> 0,8 \text{ mmol} / \text{l}$, λόγω του κινδύνου σχηματισμού λίθων στα νεφρά

Πηγή: Underwood, 2006

(Πίνακας: 3) Διαφορική διάγνωση της οξείας ουρικής αρθρίτιδας)

Ευρήματα του αρθρικού υγρού					
Διάγνωση		Μέτρηση WBC	Gram χρώση/καλλιέργεια	Κρύσταλλα του αρθρικού υγρού	Ευρήματα ακτινογραφίας
Ουρική αρθρίτιδα	Κάτω άκρα: μεταταρσοφαλαγγικές αρθρώσεις, μεσοτάρσια, ή αρθρώσεις του γόνατου? αρχικές επιθέσεις μπορεί να είναι λιγότερο συχνές στα ανώτερα άκρα	2,000 to 50,000 per mm ³ (2 x 10 ⁹ to 50 x 10 ⁹ per L)	Αρνητικές	Σχήμα βελόνας με αρνητική διπλή διάθλαση	Οξεία: ασύμμετρη διόγκωση Χρόνια: περιαρθρικές διαβρώσεις με προεξέχοντα άκρα
Ψευδοουρική αρθρίτιδα (εναποθέσεις πυροφωσφορικού ασβεστίου)	Γόνατο, καρπός, ή η πρώτη μεταταρσοφαλαγγική άρθρωση	2,000 to 50,000 per mm ³	Αρνητικές	Σχήμα ρομβοειδές με ασθενής θετική διπλή διάθλαση	Διόγκωση μαλακών ιστών, chondrocalcinosis (ασβεστοποίηση του χόνδρου)
Σηπτική αρθρίτιδα	Το γόνατο εμπλέκεται πιο συχνά (μπορεί να είναι οποιοδήποτε άρθρωση)	> 50,000 per mm ³	Θετικές	Χωρίς κρύσταλλα	Διάχυση στις αρθρώσεις? Τα αποτελέσματα της ακτινογραφίας είναι φυσιολογικά στην αρχή της νόσου
WBC = λευκά αιμοσφαίρια. * Τα λευκά αιμοσφαίρια του αρθρικού υγρού δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για να αποκλείσει την σηπτική αρθρίτιδα μπορεί να συνυπάρχει με την κρυσταλλική αρθρίτιδα.					

2.14 Ειδικά ζητήματα για την πιθανή διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας

2.14.1 Διάρκεια των οξέων επιθέσεων

Σε μια κλινική υπόθεση στην οποία η αναρρόφηση του αρθρικού υγρού δεν μπορεί να γίνει, η σκοπιμότητα μιας προκαταρκτικής διάγνωσης μπορεί να εκτιμηθεί με μια συζήτηση με τον ασθενή για το χρονικό διάστημα που αυτός ή αυτή βιώνει τις οξείες επιθέσεις πόνου στις αρθρώσεις. Αν οι επιθέσεις σημειώθηκαν για περισσότερα από 10 χρόνια, κατά πάσα πιθανότητα θα έχουν σχηματιστεί τόφοι (Rott et al, 2003). Μετά από ακόμη μεγαλύτερες χρονικές περιόδους, η ουρική αρθρίτιδα μπορεί να γίνει πολυαρθρική (Harris et al, 1999). Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μπορεί να εμπλέκονται οι άνω μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη διάγνωση της οστεοαρθρίτιδας, δεδομένου ότι αυτές οι αρθρώσεις συνήθως επηρεάζονται από οστεοαρθρίτιδα (Rott et al, 2003).

2.14.2 Λήψη φαρμάκων που αυξάνουν το ουρικό οξύ

Ορισμένα φάρμακα έχουν συσχετιστεί με υπερουριχαιμία, συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών κυκλοσπορίνη και θειαζιδικά (Edwards et al, 2001). Εάν ένας ασθενής έχει ήδη λάβει ένα από αυτά τα φάρμακα και παρουσιάζει οξύ πόνο στις αρθρώσεις, η ουρική αρθρίτιδα πρέπει να εξεταστεί για τη διαφορική διάγνωση. Έχει υποστηριχθεί ότι η μείωση του πόνου στις αρθρώσεις και οίδημα μετά από χρήση της κολχικίνης επιβεβαιώνει τη διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας. Ωστόσο, άλλες συνθήκες όπως η τενοντίτιδα, η εναπόθεση κρυστάλλων διένυδρο πυροφωσφορικού ασβεστίου (CPPD) (ψευδοουρική αρθρίτιδα) (Rott et al, 2003) και η ρευματοειδής αρθρίτιδα μπορεί επίσης να βελτιωθούν μετά τη θεραπεία με κολχικίνη (Jelley et al, 2000).

2.14.3 Ο πυρετός που προκαλείται από την οξεία ουρική αρθρίτιδα

Ένα άλλο ζήτημα για την πραγματοποίηση της κλινικής διάγνωσης της ουρικής αρθρίτιδας είναι η σύνδεση με χαμηλό πυρετό, αυτοί οι ασθενείς μπορεί να αισθάνονται σαν να έχουν γρίπη (Saag et al, 2005).

2.15 Παθογένεια ουρικής αρθρίτιδας

Η οξεία φλεγμονή της ουρικής αρθρίτιδας είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ των κρυστάλλων του ουρικού μονοατρίου και των πολυμορφοπυρήνων

ουδετεροφίλων και πραγματοποιείται μέσω ενεργοποίησης τόσο χυμικών όσο και κυτταρικών μηχανισμών φλεγμονής. Απαραίτητη προϋπόθεση της προσβολής είναι η καθίζηση του ουρικού μονονατρίου όταν η πυκνότητα του πλάσματος υπερβεί το όριο κορεσμού (6,8mg/dl στους 37oC), ή η κινητοποίηση ουρικών κρυστάλλων που είχαν ήδη καθιζάνει. Εντούτοις, υπάρχουν και περιπτώσεις όπου πολύ υψηλές τιμές ουρικού οξέος ορού δε συνοδεύονται από καθίζηση, πιθανότατα λόγω ύπαρξης πρωτεϊνών με αυξημένη ικανότητα σύνδεσης του ουρικού ή ουσιών που αυξάνουν τη διαλυτότητα του ουρικού οξέος στο πλάσμα. Οποιοσδήποτε παράγοντας αυξάνει ή ελαττώνει απότομα τα επίπεδα του ουρικού οξέος είναι δυνατό να προκαλέσει οξεία προσβολή (Petrilli et al, 2008; Church et al, 2008; Joost et al, 2006; Keith et al, 2006).

Οι κρύσταλλοι του ουρικού μονονατρίου ενεργοποιούν το συμπλήρωμα μέσω της κλασικής αλλά και της εναλλακτικής οδού. Δύο είναι οι βασικοί παθογενετικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων αλληλεπιδρούν οι κρύσταλλοι ουρικού μονονατρίου με τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα. Σύμφωνα με τον πρώτο μηχανισμό, οι κρύσταλλοι διεγείρουν τα φαγοκύτταρα να παράγουν και να απελευθερώνουν μεσολαβητές της φλεγμονής. Η φαγοκυττάρωση των κρυστάλλων από τα ουδετερόφιλα προκαλεί απελευθέρωση χημειοτακτικών παραγόντων (όπως του λευκοτριενίου B₄ και του κλάσματος C_{5a} του συμπληρώματος), οι οποίοι συμβάλλουν στη συνάθροιση των πολυμορφοπυρήνων κατά την αρχική φάση της φλεγμονής. Στη συνέχεια τα ουδετερόφιλα αντικαθίστανται από μονοπύρηνα μακροφάγα. Οι κρύσταλλοι του ουρικού οξέος οδηγούν τα κύτταρα αυτά στην απελευθέρωση προσταγλαγδινών (PGE₂), λυσοσωμικών ενζύμων, του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNFα), της ιντερλευκίνης 1 και 6 (IL-1, IL-6) (Petrilli et al, 2008; Church et al, 2008; Joost et al, 2006; Keith et al, 2006).

Ο δεύτερος παθογενετικός μηχανισμός σχετίζεται με την ιδιαίτερη ικανότητα των ουρικών κρυστάλλων να αλληλεπιδρούν απευθείας με απορροφημένες πρωτεΐνες στην επιφάνεια του φαγοκυττάρου. Αυτή η διαδικασία οδηγεί στην ενεργοποίηση αρκετών μεμονωμένων οδών μεταβίβασης σημάτων όπως αυτής της ενεργοποίησης της u960 πρωτεΐνης G, της φωσφολιπάσης C και D, των τυροσινικών κινασών και άλλων. Αυτά τα βήματα είναι απαραίτητα για την παραγωγή της ιντερλευκίνης-8 (IL-8) από τα μονοπύρηνα, τα οποία έχουν ρόλο κλειδί στη συσσώρευση των ουδετεροφίλων. Η αλληλεπίδραση κρυστάλλων ουρικού οξέος και πολυμορφοπυρήνων επηρεάζεται από την παρουσία πρωτεϊνών, οι οποίες είτε την ενισχύουν (IgG), είτε την αναστέλλουν (απόπρωτεΐνη B). Η απόπρωτεΐνη B, υπό φυσιολογικές συνθήκες, δεν ανευρίσκεται στο αρθρικό υγρό λόγω του μεγέθους του μορίου της, αλλά σε περίπτωση φλεγμονής μεγάλα

μόρια, όπως οι λιποπρωτεΐνες, εισέρχονται στην άρθρωση, συνδέονται με τους ουρικούς κρυστάλλους και πιθανότατα συμβάλλουν στον τερματισμό της φλεγμονής, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων που προκαλούν οι κρύσταλλοι του ουρικού νατρίου (Petrilli et al, 2008; Church et al, 2008; Joost et al, 2006; Keith et al, 2006).

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως οι κρύσταλλοι του ουρικού νατρίου μέσω του μορίου Myd88, το οποίο είναι μεσολαβητής στις οδούς των Toll Like Receptors (TLRs) και του υποδοχέα της IL-1 (IL-1R), ενεργοποιούν τον NF-kB και οδηγούν στην παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1β, TNF-α και IL-6. Τα μονοκύτταρα-μακροφάγα παράγουν IL-1β μέσω των TLRs και του IL-1R. Η IL-1β με την σειρά της, επάγει την παραγωγή άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες της άρθρωσης, όπως είναι η IL-6 και η IL-8 και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την προσέλκυση των ουδετεροφίλων στο σημείο της φλεγμονής. Τελευταία γίνεται λόγος για ένα σύμπλεγμα πρωτεϊνών που ανευρίσκεται στα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα και ονομάζεται φλεγμονόσωμα και το οποίο φέρει στην επιφάνειά του τους NALP υποδοχείς, οι οποίοι με την σειρά τους διακρίνονται σε τύπου 1, τύπου 2 και τύπου 3 (κρυσπυρίνη) (Petrilli et al, 2008; Church et al, 2008; Joost et al, 2006; Keith et al, 2006).

Οι μικροκρύσταλλοι του ουρικού νατρίου φαγοκυτταρώνονται από τα μονοκύτταρα-μακροφάγα. Όταν βρεθούν στον ενδοκυττάριο χώρο εντοπίζονται από τους NALP3 υποδοχείς του φλεγμονοσώματος με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της κασπάσης-1, που με τη σειρά της οδηγεί στην παραγωγή της προIL-1β και τη μετατροπή της σε IL-1β, καθώς και την παραγωγή της IL-18, οι οποίες προάγουν τη φλεγμονή (Petrilli et al, 2008; Church et al, 2008; Joost et al, 2006; Keith et al, 2006). Οι τόφοι αποτελούν αθροίσματα μονοϋδρικών κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου, τα οποία περιβάλλονται από γιγαντοκύτταρα. Σχηματίζονται τόσο σε αρθρικούς όσο και σε εξωαρθρικούς ιστούς, προκαλώντας αλλοιώσεις τόσο στο χόνδρο όσο και στο οστό. Στις αρθρώσεις επιφέρουν καταστροφή, πυροδοτώντας έτσι μία δευτεροπαθή εκφυλιστική διαδικασία (Γσανακτσή et al, 2008).

2.16 Επιπολασμός ουρικής αρθρίτιδας στην Ελλάδα

Σύμφωνα με περιγραφική επιδημιολογική μελέτη που έγινε εξετάστηκε και εκτιμήθηκε ο επιπολασμός των ρευματικών νοσημάτων σε αστικό, ημιαστικό και αγροτικό

γενικό πληθυσμό ενηλίκων στην Ελλάδα. Η μελέτη ESORDIG πραγματοποιήθηκε από το Μάρτιο 1996 μέχρι τον Απρίλιο 1999 σε πληθυσμό ενηλίκων (≥ 19 ετών) 2 αστικών, μιας ημιαστικής και 4 αγροτικών περιοχών σε διάφορα γεωγραφικά διαμερίσματα της χώρας (8.547 άτομα), καθώς και σε 2.100 τυχαίως επιλεγμένους ενήλικες από το σύνολο των 5.686 ενηλίκων μιας ημιαστικής και μιας αγροτικής περιοχής (Ανδριανάκος και συν, 2003).

Με βάση ένα πρότυπο ερωτηματολόγιο, κλινική εξέταση και εργαστηριακή διερεύνηση, η μελέτη πραγματοποιήθηκε από ρευματολόγους, που επισκέφθηκαν στα σπίτια τους τα παραπάνω 10.647 άτομα. Καθιερωμένα κριτήρια ταξινόμησης των ρευματικών νοσημάτων ή κριτήρια καταρτισθέντα για τους σκοπούς της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση των νοσημάτων αυτών. Έτσι, για τους σκοπούς της μελέτης τα ρευματικά νοσήματα ταξινομήθηκαν σε έξι ομάδες: Φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα (ΦΡΝ), συμπτωματική περιφερική (ΟΑ), οσφυαλγία, αυχεναλγία (ΣΠΟΑ) και διάφορα ρευματικά νοσήματα (ΠΕΡ). Τα ΦΡΝ ταξινομήθηκαν περαιτέρω σε 3 υποομάδες: 1) Νοσήματα του συνδετικού ιστού (ΝΣΙ) που περιελάμβαναν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), το σύνδρομο Sjogren (ΣΣ), το συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο (ΣΕΛ), τη συστηματική σκλήρυνση, τις αγγειίτιδες, τη ρευματική πολυμυαλγία, τα σύνδρομα επικαλύψεως (ΝΣΙ) και την πολυμυοσίτιδα- δερματομυοσίτιδα. 2) Οροαρνητικές σπονδυλοαρθρίτιδες (ΟΣ) που περιελάμβαναν την αγκυλωτική σπονδυλοαρθρίτιδα (ΑΣ), την ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ), την αντιδραστική αρθρίτιδα, την εντεροπαθητική αρθρίτιδα και τη μη διαφοροποιημένη σπονδυλαρθρίτιδα. και 3) κρυσταλλογενείς αρθρίτιδες (ΚρΑ) που περιελάμβαναν την ουρική και την ψευδοουρική αρθρίτιδα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ουρική αρθρίτιδα ήταν σημαντικά συχνότερη στις αστικές (0,75%) παρά στις ημιαστικές περιοχές (0,37%) και ότι ήταν η πιο συχνή ΚρΑ με επιπολασμό 0,47%, ακολουθούμενη από την ψευδοουρική αρθρίτιδα με 0,038% (Ανδριανάκος και συν, 2003).

Σύμφωνα με την προοπτική μελέτη που έγινε με σκοπό τον προσδιορισμό του επιπολασμού της χρόνιας αρθρίτιδας στην κεντρική Ελλάδα, η συχνότητα της ουρικής αρθρίτιδας στις ηλικίες <40 ετών ήταν 0,0%, στην ηλικία των 40-65 ετών 5,3% και στις ηλικίες >65 ετών 9,6%. Με ανάλυση μονομεταβλητής λογιστικής εξάρτησης, οι καταστάσεις που έδειξαν συσχέτιση με την ουρική αρθρίτιδα ήταν το ανδρικό φύλο (ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου), η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η χρήση οινόπνευματος και η χειρωνακτική εργασία. Η ανάλυση έδειξε ότι οι

καταστάσεις που εμφάνισαν συσχέτιση με την ουρική αρθρίτιδα ήταν το ανδρικό φύλο, η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης (Αναγνωστόπουλος et al, 2008).

Επιλέχθηκε ο νομός Μαγνησίας επειδή είναι αντιπροσωπευτικός της σύνθεσης του Ελληνικού πληθυσμού, με αστικές, αγροτικές, ορεινές, πεδινές και νησιωτικές περιοχές, αλλά και των επαγγελματιών, όπως γεωργοί, αλιείς, εργάτες εργοστασίων και δημόσιοι υπάλληλοι. Με βάση τους εκλογικούς καταλόγους του 2001 και το γεωγραφικό του χάρτη, ο νομός Μαγνησίας, με 26 δήμους, διαιρέθηκε σε 4 περιοχές. Το τελικό δείγμα πληθυσμού που καθορίστηκε προς ανάλυση ήταν το 2% του κάθε πληθυσμού (3.528 άτομα) και διαμορφώθηκε ως εξής:

α) αστικές περιοχές 2.216 άτομα,

β) αγροτικές περιοχές 723 άτομα,

γ) ορεινές περιοχές 335 άτομα και

δ) νησιωτικές περιοχές 254 άτομα (Αναγνωστόπουλος και συν, 2008).

Στη μελέτη αυτή, η εκτίμηση του επιπολασμού της ουρικής αρθρίτιδας στις γυναίκες είναι περίπου ίση με αυτή που βρέθηκε στο γενικό ελληνικό πληθυσμό πριν λίγα χρόνια από τον Ανδριανάκο και τους συνεργάτες του (Andrianakos και συν, 2003). Στους άνδρες, η συχνότητα φαίνεται να είναι αυξημένη και αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τη σχετικά μεγάλη ηλικία των ασθενών, τις διαιτητικές συνήθειες και τον τρόπο ζωής τους, καθώς στην περιοχή μελέτης (νομός Μαγνησίας) οι άνδρες καταναλώνουν πολλά θαλασσινά και οινοπνευματώδη (Αναγνωστόπουλος και συν, 2008).

Επίσης πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχει μια σειρά από ασθένειες που συσχετίζονται με την ουρική αρθρίτιδα. Έτσι δημιουργείται το ερώτημα αν η αιτία που προκύπτουν είναι η ουρική αρθρίτιδα ή μήπως αυτές οι ασθένειες προδιαθέτουν στην εμφάνιση της ουρικής αρθρίτιδας. Το ερώτημα αυτό θα αναλυθεί εκτενέστερα στο επόμενο κεφάλαιο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ

3.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα & ουρικό οξύ

3.1.1 Εισαγωγή

Από πολύ νωρίς έγινε η παρατήρηση της σχέσης ανάμεσα στο ουρικό οξύ και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Μετά τη διαπίστωση ότι η υπερουριχαιμία προκαλεί ουρική αρθρίτιδα, στις αρχές του 19^{ου} αιώνα, έγιναν διάφορες υποθέσεις σχετικά με τη συσχέτιση της με την υπέρταση και την καρδιαγγειακή νόσο ως παράγοντα κινδύνου. Πρώτος, ο Mahomed, προσπαθώντας να περιγράψει την ιδιοπαθή υπέρταση, παρατήρησε πως άτομα με ουρική αρθρίτιδα είχαν υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης σε σχέση με άλλους υπερτασικούς. Δέκα χρόνια αργότερα, αυτή η υπόθεση της σχέσης της υπέρτασης και του ουρικού οξέος επανέρχεται από τον Haig, ο οποίος προτείνει δίαιτα φτωχή σε πουρίνες για την πρόληψη της υπέρτασης και της αγγειακής νόσου (Cannon et al, 1966; Kinsey et al, 1961; Nakagawa et al, 2006)

Αργότερα, σε επιδημιολογικές μελέτες φάνηκε ότι το 25-40% των ενήλικων ασθενών με υπέρταση χωρίς θεραπεία μπορεί να αναπτύξουν υπερουριχαιμία (Cannon et al, 1966; Kinsey et al, 1961; Nakagawa et al, 2006). Η σχέση αυτή διερευνάται για σχεδόν μισό αιώνα και συγκεκριμένα, η παρατήρηση ότι άτομα με στεφανιαία νόσο είχαν αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα. (Gertler 1951). Το 1951 ο Gertler και οι συνεργάτες του συγκέντρωσαν στοιχεία για τις κλινικές πτυχές της στεφανιαίας νόσου σε 100 άνδρες ασθενείς κάτω των 40 ετών. Τα ευρήματα έδειξαν αυξημένη μεσοθωρακική κατασκευή σκελετού, μικρότερο ανάστημα, αυξημένη πρόσθια και οπίσθια διάμετρο του θωρακικού τοιχώματος, αυξημένη συγκέντρωση χοληστερόλης και ουρικού οξέος συγκριτικά πάντα με τον φυσιολογικό πληθυσμό (Gertler et al 1951). Πολύ πιο πριν από αυτό, ήταν ήδη γνωστό ότι η υπερουριχαιμία σχετιζόταν με καταστάσεις που ήταν συχνές σε στεφανιαίους ασθενείς, όπως είναι η παχυσαρκία, η νεφρική νόσος και η αρτηριακή υπέρταση (Puiga et Ruilopeb 1999). Έκτοτε, οι ερευνητές έδειξαν μεγάλο ενδιαφέρον και πραγματοποιήθηκαν πολλές επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες διερευνώντας τη συσχέτιση αυτή (Παπαζαφειροπούλου και Τεντολούρης, 2007).

Εμφανίζει πολύ μεγάλο ενδιαφέρον το γεγονός ότι υπό ορισμένες συνθήκες, όπως οφειλόμενη σε φάρμακα υπέρταση και σε προεκλαμψία, τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος έχουν σημαντική και ισχυρή σχέση με την υπέρταση (Verdecchia et al, 2000; Lam et al 2005). Παρόλα αυτά, η συσχέτιση του ουρικού οξέος και των καρδιαγγειακών δεν είναι ακόμα σαφής. Δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρο αν πρόκειται για έναν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου ή απλά αντιπροσωπεύει την ενίσχυση των τυπικών παραγόντων κινδύνου, αποτελώντας έναν απλό δείκτη της καρδιαγγειακής νόσου (Lippi et al, 2008). Αυτό αποδίδεται στις πολύπλοκες διασυνδέσεις που έχει με άλλους υπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η παχυσαρκία, ο διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο και η χρόνια νεφρική νόσος διαδραματίζουν αιτιώδη ρόλο στην παθογένεια των καρδιαγγειακών παθήσεων (Yoo et al 2005; Johnson et al 2005; Tuomilehto et al 1988). Πέρα από τα παραπάνω, τα πράγματα περιπλέκονται ακόμα περισσότερο από τη χρήση των διουρητικών και τα χαρακτηριστικά της αθηροσκλήρωσης, όπως η φλεγμονή, το οξειδωτικό stress και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, που έχουν επίσης συσχετιστεί με τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος (Puig et Ruilope, 1999; Alexander, 1994; Aengevaeren, 1999).

3.1.2 Καρδιαγγειακή νόσος στο γενικό πληθυσμό και η σύνδεσή της με το ουρικό οξύ

Παρά τις πολυάριθμες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί από διάφορους ερευνητές, τα ευρήματά τους διχάζουν για το αν τελικά τα καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν ανεξάρτητη σχέση με το ουρικό οξύ. Τα επίπεδα του ουρικού μπορεί να ποικίλουν γενικά σε διαφορετικές γεωγραφικές συνθήκες και εθνικές ομάδες, παρόλο που η μαύρη και η λευκή φυλή στις ΗΠΑ έχουν περίπου παρόμοια επίπεδα. Ομάδες που ενδέχεται να έχουν προβλήματα υπερούριχαιμίας περιλαμβάνουν ασθενείς με υπέρταση, με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή και νεφρική δυσλειτουργία (Nakashima et al, 1992; Cannon et al, 1966; Levya et al 1997).

Μια από τις πιο μεγαλύτερες μελέτες όπου έγινε η προσπάθεια να εξεταστεί η σχέση του ουρικού οξέος και επεισοδίων στεφανιαίας νόσου, στα οποία περιλαμβάνονταν ο θάνατος από στεφανιαία νόσο, επιβεβαιωμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου και στεφανιαία ανεπάρκεια, ήταν η μελέτη Framingham. Οι 6763 συμμετέχοντες της μελέτης κάτοικοι της Μασαχουσέτης παρακολούθηθηκαν προοπτικά μέχρι το 1994, με μέσω όρο ηλικίας 46 και 48 έτη για γυναίκες και άνδρες αντίστοιχα. Άτομα τα οποία έκαναν χρήση μεγαλύτερη των 2 gr σαλικυλικών την ημέρα και είχαν επικρατούσα καρδιαγγειακή νόσο αποκλείονταν από τη μελέτη. Οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν ανάλογα με το αν ήταν

καπνιστές, πόσο αλκοόλ καταλάωναν την εβδομάδα, την παρουσία διαβήτη και την παρουσία εμμηνόπαυσης στις γυναίκες. Πραγματοποιήθηκαν ξεχωριστές αναλύσεις σε άνδρες και γυναίκες. Όλοι οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν με βάση το φύλο και τα πεμπτημόρια των επιπέδων του ουρικού οξέος στο πλάσμα. Τα αποτελέσματα μετά τη στατιστική ανάλυση έδειξαν ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος δε συσχετίζονταν με τη στεφανιαία νόσο, το θάνατο από καρδιαγγειακά ή άλλες αιτίες. Πριν την προσαρμογή της ηλικίας για τους άνδρες, τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για δυσμενή έκβαση, ενώ για τις γυναίκες, ακόμα και μετά από αυτή την προσαρμογή, το ουρικό οξύ συνέχιζε να αποτελεί προγνωστικό της στεφανιαίας νόσου, του θανάτου από καρδιαγγειακά και άλλες αιτίες. Η συσχέτιση αυτή έπαυε να υφίσταται μετά την επιπλέον προσαρμογή για καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (Culleton et al, 1999). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και μιας ακόμα προοπτικής μελέτης, στην οποία διερευνήθηκε συγκεκριμένα η επίδραση των επιπέδων του ουρικού οξέος στη συνολική θνησιμότητα σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Οι 870 συμμετέχοντες παρακολούθηθηκαν για 7 χρόνια, ενώ μετά την προσαρμογή για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες φάνηκε ότι τα υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος δεν αποτελούσαν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για συνολική θνησιμότητα. Επιπλέον, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά (Hu et al, 2001).

Σε μια άλλη μεγάλη προοπτική μελέτη, η οποία περιελάμβανε μόνο άνδρες, διερευνήθηκε η σχέση του ουρικού οξέος και της θνησιμότητας από κάθε αιτία, καρδιαγγειακή νόσο και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι 1044 άνδρες ηλικίας από 45 έως 64 ετών παρακολούθηθηκαν για 7 χρόνια. Κατά τη στατιστική ανάλυση έγινε προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες, όπως το αλκοόλ, ο λόγος LDL/HDL, η υπέρταση, η χρήση διουρητικών φαρμάκων, το κάπνισμα, ο δείκτης μάζας σώματος και η μόρφωση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρχε μια ισχυρή σχέση μεταξύ του ουρικού οξέος και της θνησιμότητας από κάθε αιτία. Ωστόσο, δε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο ουρικό οξύ και το εμφράγμα του μυοκαρδίου (Liese et al, 1999). Σε μια άλλη προσπάθεια από ερευνητές να εξετάσουν αν τα επίπεδα του ουρικού οξέος θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν στην πρόβλεψη μελλοντικού κινδύνου από στεφανιαία νόσο σημειώθηκαν παρόμοια αποτελέσματα (Wheeler et al, 2005).

Οι ερευνητές, προσπαθώντας να απαντήσουν στο παραπάνω ερώτημα σύγκριναν μια έρευνα ασθενών-μαρτύρων με μια προοπτική μελέτη. Τα στοιχεία που χρησιμοποιήσαν ήταν οι αρχικές τιμές του ουρικού οξέος στον ορό από 2456 περιστατικά στεφανιαίας νόσου και μιας ομάδας ελέγχου, 3962 ατόμων, αντίστοιχης ηλικίας και

φύλου. Επίσης, χρησιμοποίησαν διπλές μετρήσεις δειγμάτων ουρικού οξέος ορού που ελήφθησαν κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά μέσο όρο 12,5 έτη αργότερα (Wheeler et al, 2005).

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μια μετά-ανάλυση από 15 προοπτικές μελέτες στο γενικό πληθυσμό (Wheeler et al, 2005). Στις μελέτες αυτές συμμετείχαν πάνω από 9000 περιστατικά και 150000 άτομα ελέγχου. Τα συνολικά ευρήματα υπέδειξαν ότι τα άτομα με αρχική τιμή του ουρικού οξέος στο άνω τρίτο του πληθυσμού είχαν 10% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου την επόμενη δεκαετία. Αυτή η ένωση πιθανό να γινόταν πιο ισχυρή αν βασιζόταν σε μακροπρόθεσμα στοιχεία για τα συνήθη επίπεδα του ουρικού οξέος. Ωστόσο, η σχέση που συνδέει το ουρικό οξύ και τα καρδιαγγειακά πιθανόν να έχει μεγαλοποιηθεί λόγω της επιτηδευμένης δημοσίευσης εντυπωσιακών ευρημάτων σε μικρότερες μελέτες, είτε από την εναπομένουσα σύγχυση από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου ή και τα δύο μαζί. Μετά από την ανασκόπηση της μετά-ανάλυσης, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μέτρηση των επιπέδων του ουρικού οξέος είναι απίθανο να ενισχύει επωφελώς την πρόβλεψη της στεφανιαίας νόσου, όπως επίσης ότι και το ουρικό οξύ πιθανόν δεν αποτελεί κύριο καθοριστικό παράγοντα της νόσου στο γενικό πληθυσμό. Τα σημερινά όμως δεδομένα δεν παρέχουν επαρκή στοιχεία για την υποστήριξη της υπόθεσης, ότι η σχέση του ουρικού οξέος και της στεφανιαίας νόσου είναι ισχυρότερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες ή σε άτομα με εδραιωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως άτομα με καταγραφές υψηλότερης αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί μείωση της ισχύς της συσχέτισης, όταν γίνεται η προσαρμογή για περισσότερους συγχυτικούς παράγοντες (Wheeler et al, 2005).

Παρόλα αυτά, αντίθετα ευρήματα εμφανίζονται από άλλες μελέτες τις οποίες δεν μπορεί κανείς να αγνοήσει. Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη που διήρκησε περίπου 11.5 χρόνια, εξετάστηκε η σχέση του ουρικού οξέος και της θνησιμότητας από κάθε αιτία, τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τον καρκίνο. Ο πληθυσμός αποτελούνταν από 6797 γυναίκες, ηλικίας από 35 έως 64 ετών που ανήκαν στη καυκασιανή φυλή. Τα αποτελέσματα σύνδεσαν τα επίπεδα του ουρικού οξέος κατά την έναρξη με όλες τις αιτίες θανάτου στην ομάδα ελέγχου, ακόμα και μετά την προσαρμογή για ποικίλους παράγοντες κινδύνου και τον αποκλεισμό υπερτασικών ασθενών υπό θεραπεία. Η ομαδοποίηση σε ηλικιακές ομάδες έδειξε ότι στην ομάδα 55-64 ετών, το ουρικό οξύ συσχετιζόταν με θανάτους από καρδιαγγειακά, στεφανιαία νόσο και όλων των ειδών καρκίνου. Η σχέση αυτή συνεχίστηκε να υπάρχει ακόμα και μετά τον έλεγχο πολλαπλών παραγόντων κινδύνου και τον αποκλεισμό υπερτασικών ασθενών υπό θεραπεία (Levine et al, 1989).

Σε μια επιπλέον προοπτική μελέτη διερευνήθηκε και η προγνωστική αξία των επιπέδων του ουρικού οξέος ορού για την καρδιαγγειακή και τη συνολική θνησιμότητα. Στην έρευνα αυτή συμμετείχαν υγιείς μεσήλικες άνδρες που ζούσαν στην ανατολική Φιλανδία και είχαν ηλικία 42, 48, 54 ή 60 ετών κατά την έναρξη της μελέτης. Αποκλείστηκαν άτομα με ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, εκτός της υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και καρκίνο. Οι 1423 άνδρες που συμμετείχαν, παρακολούθηθηκαν για 12 χρόνια και εξετάστηκαν για διάφορες παράμετρους που συνδέονταν με αναλύσεις και μετρήσεις καρδιαγγειακής νόσου, περιλαμβάνοντας το δείκτη μάζας σώματος, την αρτηριακή πίεση, την περίμετρο μέσης, το ουρικό οξύ ορού, τη γλυκόζη αίματος νηστείας, τη χαμηλής και υψηλής περιεκτικότητας λιποπρωτεΐνη και το κλάσμα τους, τα τριγλυκερίδια, τα λευκά αιμοσφαίρια, την κρεατινίνη και το ινωδογόνο, ενώ η αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας έγινε με ερωτηματολόγιο. Μετά από 12 χρόνια παρακολούθησης τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος ορού αποτελούσαν ανεξάρτητο και ισχυρό δείκτη για θάνατο από καρδιαγγειακά. Η σύνδεση αυτή εξακολουθούσε να υπάρχει ακόμα και μετά από εκτεταμένες προσαρμογές για διάφορες μεταβλητές που συνδέονται με τα καρδιαγγειακά. Επιπλέον, το ουρικό οξύ αποτέλεσε δείκτη θνησιμότητας από κάθε αιτία (Niskanen et al, 2004).

Στην πρώτη επιδημιολογική μελέτη παρακολούθησης που έγινε από το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Αμερικής (NHANES I), οι ερευνητές εξέτασαν τη σχέση του ουρικού οξέος και της καρδιακής ισχαιμικής νόσου. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν μέσα σε τέσσερα χρόνια (1971-1975) από ένα δείγμα 5421 ατόμων που παρακολούθηθηκαν μέχρι τα μέσα του 1987. Μετά από την ανάλυση των αποτελεσμάτων δε βρέθηκε καμία σχέση στον ανδρικό πληθυσμό. Αντίθετα, στο γυναικείο άνω των 45 ετών, το ουρικό οξύ ήταν προγνωστικός δείκτης της θνησιμότητας από κάθε αιτία και από την καρδιακή ισχαιμική νόσο. Η σχέση αυτή υπήρχε ακόμα και μετά από την εξαίρεση των πρώτων 10 χρόνων παρακολούθησης και τον αποκλεισμό σύγχυτικών παραγόντων, όπως η χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων και διουρητικών παραγόντων, η διαστολική αρτηριακή πίεση και το υπερβάλλον βάρος. Μάλιστα, φαίνεται ότι υπάρχει μια σχέση δόσης και απόκρισης του ουρικού οξέος και της θνησιμότητας από ισχαιμική καρδιακή νόσο. Συγκεκριμένα, η αλλαγή του ουρικού οξέος ορού κατά 1mg/dl αυξάνει το ποσοστό θνησιμότητάς κατά 1.48. Επιπλέον, οι γυναίκες που είχαν επίπεδα ουρικού οξέος πάνω από 7mg/dl είχαν 4,8 φορές μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας από ισχαιμική καρδιακή νόσο συγκριτικά με τις γυναίκες που είχαν επίπεδα χαμηλότερα από 4mg/dl (Freedman et al, 1995).

Παρά τις πολυάριθμες μελέτες που πρότειναν το ουρικό οξύ ως παράγοντα για καρδιαγγειακή νόσο, ο ειδικός ρόλος του ουρικού οξέος στον ορό παραμένει αβέβαιος (Klein et al, 1973; Bengtsson et al, 1988; Burack et al, 1985; Levine et al, 1989; Fessel, 1980; Staessen, 1991; Woo et al 2004; Freedman et al 1995; Culleton et al 1999). Μια μελέτη που προέκυψε από την έρευνα Framingham ανέφερε ότι από τον έλεγχο για άλλους παράγοντες κινδύνου, η προφανής σχέση του ουρικού οξέος και της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά ή και από κάθε άλλη αιτία δεν ήταν σταθερή. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση των διουρητικών ήταν η πιο υπεύθυνη συμμεταβλητή για τη μείωση της στατιστικής σημαντικότητας του ουρικού οξέος στο καρδιαγγειακό αποτέλεσμα (Culleton et al, 1999). Για να απαντηθούν αυτά τα ερωτήματα, η μελέτη παρακολούθησης που έγινε από το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Αμερικής (NHANES I) πήρε παράταση για άλλα 5 χρόνια, από το 1987 μέχρι 1992, εξετάζοντας τη σύνδεση του ουρικού οξέος ορού με τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά. Για πρώτη φορά, η σχέση αυτή εξετάστηκε ξεχωριστά για μαύρους και λευκούς, λαμβάνοντας υπόψη τη χρήση διουρητικών, το καρδιαγγειακό προφίλ κινδύνου και την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση στις γυναίκες. Στο διάστημα αυτό οι θάνατοι διπλασιάστηκαν από 892 σε 1593, δίνοντας καινούργια δεδομένα για ανάλυση (Fang & Alderman, 2000).

Ο πληθυσμός αποτελούνταν από 5926 Αμερικανούς πολίτες (2702 άνδρες & 3224 γυναίκες), ηλικίας από 24 έως 74 ετών. Μετά από την ανάλυση των δεδομένων σε αυτόν το γενικό αντιπροσωπευτικό πληθυσμό φάνηκε ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος είχαν μια συνεχή ανεξάρτητη σημαντική θετική σχέση με τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά. Η σχέση αυτή ίσχυε και για τους άνδρες και για τις γυναίκες, μαύρης και λευκής φυλής. Ωστόσο, το αντίκτυπο του ουρικού οξέος ορού στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα ποικίλει ανάλογα το φύλο και την ηλικία. Συγκεκριμένα, σε κανένα από τα δύο φύλα δεν εκδηλώθηκε καμία συσχέτιση, σε άτομα που ήταν νεότερα των 45 ετών. Αντιθέτως, στην ηλικία μεταξύ 45-54 ετών υπήρχε ένας υψηλότερος κίνδυνος για αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος και στους άνδρες αλλά και στις γυναίκες. Στις γυναίκες ωστόσο, η σχέση αυτή ήταν πιο ισχυρή απ' ό,τι στους άνδρες και συνέχισε να υπάρχει σε όλα τα επίπεδα καρδιαγγειακού κινδύνου ανεξάρτητα από τη χρήση διουρητικών ή την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση. Μεταξύ των ανδρών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, σε μια μικρή ομάδα που λάμβανε διουρητικά δεν υπήρχε καμία συσχέτιση του ουρικού οξέος ορού και της θνησιμότητας από καρδιαγγειακές παθήσεις. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συνεπή με τα αποτελέσματα της NHANES I έρευνας που είχε προηγηθεί και περιελάμβανε μικρότερο πληθυσμό (Fang & Alderman, 2000).

Σε μια ακόμα προσπάθεια να εξηγηθεί η σχέση του ουρικού οξέος με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, οι ερευνητές της ARIC study εξέτασαν αν το ουρικό οξύ ορού αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου της στεφανιαίας νόσου. Οι 13504 υγιείς μεσήλικες άνδρες και γυναίκες Αμερικανοί πολίτες, παρακολουθήθηκαν προοπτικά έως 8 χρόνια ηλικίας 45 έως 65 ετών. Κατά την παρακολούθηση εντοπίστηκαν συνολικά 392 θανατηφόρα και μη περιστατικά στεφανιαίας νόσου (σε 128 και 392 γυναίκες και άνδρες αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος συσχετίζονταν με πολλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ μετά την προσαρμογή πολυμεταβλητών τα στοιχεία που συνέδεαν τη στεφανιαία νόσο και το ουρικό οξύ μειώθηκαν δραματικά. Παρόλα αυτά, στις γυναίκες άνω των 45 φαίνεται ότι το ουρικό οξύ σχετιζόταν θετικά με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Moriarty et al, 2000). Σε άλλη μελέτη εξετάστηκαν στοιχεία που προαναγγέλλουν την εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων σε ηλικιωμένα άτομα, μέσα στα οποία και το ουρικό οξύ στο αίμα. Μελετήθηκαν 3282 άτομα ηλικίας 65 ετών. Καταγράφηκαν κλινικά δεδομένα, εξετάσεις αίματος και έγινε λήψη ιστορικού. Στα 14 χρόνια παρακολούθησης έγινε η καταγραφή όλων των θανατηφόρων συμβάντων και με την ανάλυση των αποτελεσμάτων βρέθηκε ότι το ουρικό οξύ αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Mazza et al, 2001).

Οι πολυάριθμες μελέτες σχετικά με την προγνωστική αξία της υπερουριχαιμίας για την θνησιμότητα από καρδιαγγειακά και στεφανιαία νόσο έδειξαν ότι σχετιζονταν με το φύλο. Μια από τις λίγες προοπτικές μελέτες περιελάμβανε συνολικά 9701 άτομα, Βέλγοι πολίτες και από τα δύο φύλα (5225 άνδρες και 4476 γυναίκες), ηλικίας 25 έως 74 ετών. Τα άτομα αυτά παρακολουθήθηκαν για μια δεκαετία και καταγράφηκαν όλες οι αιτίες θανάτων. Ο συνολικός αριθμός από θανατηφόρα καρδιαγγειακά, στεφανιαία περιστατικά και από καρδιακή νόσο ήταν 648 και 239, 150 και 225 και 96 και 51 σε άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα έδειξαν να υπάρχει η ίδια αποκλίνουσα σχέση για την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, ωστόσο από στεφανιαία νόσο υπήρχε μια σημαντική συσχέτιση μόνο στις γυναίκες. Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι το ουρικό οξύ σχετιζόταν θετικά με τη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο (Aboa Ebooule et al, 2001).

Σε άλλη μελέτη διερευνήθηκε αν υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος, του αριθμού λευκοκυττάρων και των στεφανιαίων αθηρωματικών επιβαρύνσεων σε ασθενείς που ήταν υποψήφιοι για στεφανιαία νόσο. Στη μελέτη συμμετείχαν 690 ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε στεφανιογραφία μεταξύ ενός συγκεκριμένου διαστήματος. Τα επίπεδα των λευκοκυττάρων και του ουρικού οξέος ήταν

μεγαλύτερα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, συγκριτικά με εκείνους που είχαν φυσιολογική στεφανιογραφία. Όταν οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες και ανάλογα με τα τεταρτημόρια των επιπέδων του ουρικού οξέος, βρέθηκε μια ισχυρή και ανεξάρτητη σχέση μεταξύ του ουρικού οξέος με τα ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα. Αποτελεί αποδεδειγμένο στοιχείο ότι τα ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή και στην αθηροσκληρωτική διαδικασία. Οι ερευνητές θεώρησαν ότι αυτή η ανεξάρτητη σχέση που εμφάνισε το ουρικό οξύ με τα λευκοκύτταρα ίσως παρέχει έναν πιθανό μηχανισμό που συνδέει το ουρικό οξύ με την αθηροσκλήρωση (Kocamanet al, 2009).

Σε μια πρόσφατη μελέτη εξετάστηκε η σύνδεση του ουρικού οξέος με έναν προκλινικό δείκτη καρδιαγγειακής νόσου, τις αθηρωματικές πλάκες στην καρωτίδα, οι οποίες είναι πρώιμες ενδείξεις για το κίνδυνο καρδιαγγειακών. Δόθηκε έμφαση σε άτομα που δεν έχουν ιστορικό παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Οι καρωτιδικές αθηρωματικές πλάκες αξιολογήθηκαν με υπερηχογράφημα καρωτίδων. Συνολικά, οι συμμετέχοντες έφτασαν τα 4866 άτομα και είχαν δύο μετρήσεις ουρικού οξέος ορού και το υπερηχογράφημα. Οι αναλύσεις των δεδομένων έγιναν ξεχωριστά για το κάθε φύλο, ενώ η επεξεργασία των δεδομένων αποκάλυψε μια σχέση μεταξύ του ουρικού οξέος και της αθηρωματικής πλάκας στην καρωτίδα, υποδεικνύοντας μάλιστα μια σχέση δόσης απόκρισης στους άνδρες. Παρόμοια ένωση βρέθηκε και σε άνδρες χωρίς παράγοντες κινδύνου, ενώ καμία συσχέτιση δε βρέθηκε στο ουρικό οξύ και τις καρωτιδικές αθηρωματικές πλάκες στις γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 52 έτη (Neogi et al, 2009).

Έτσι, γίνεται φανερό ότι η υπερουριχαιμία δεν είναι καλοήθης, ακόμα και αν είναι ασυμπτωματική. Η ανεξάρτητη ένωση της υπερουριχαιμίας και της ουρικής αρθρίτιδας με τα καρδιαγγειακά νοσήματα έχει πλέον καθιερωθεί. Αυτή η ένωση ωστόσο δεν αποδεικνύει την αιτιώδη συνάφεια, ενώ η αυξημένη συγκέντρωση ουρικού οξέος παρατηρείται σε πληθυσμούς που είναι ήδη σε κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο (Krishnan, 2010). Ωστόσο, υπάρχουν διάφοροι βιολογικοί μηχανισμοί που εξηγούν τη σύνδεση του ουρικού οξέος με τα καρδιαγγειακά αλλά η απευθείας επίδραση του ουρικού οξέος στο αγγειακό σύστημα παραμένει αμφιλεγόμενη (Johnson et al, 2003; Mazzali et al, 2002). Η αποσαφήνιση της σχέσης του ουρικού οξέος και της καρδιαγγειακής νόσου έχει κλινική σημασία για τη δημόσια υγεία. Πρώτον, υπήρξε μια πολύ σημαντική αύξηση στον επιπολασμό της ουρικής αρθρίτιδας και της υπερουριχαιμίας (Wallace et al, 2004; Arromdee et al, 2002). Δεύτερον, η ασυμπτωματική υπερουριχαιμία δεν αποτελεί έναρξη θεραπείας για τη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος. Εάν η υπερουριχαιμία είναι

πράγματι ανεξάρτητος παράγοντας για καρδιαγγειακή νόσο αυτό μπορεί να δώσει το κίνητρο για αλλαγή στις παραδοσιακές θεραπευτικές συστάσεις της (Neogi et al, 2009).

3.1.3 Πιθανοί μηχανισμοί που συνδέουν το ουρικό οξύ και τα καρδιαγγειακά

Αρκετοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για τη σχέση των αυξημένων επιπέδων του ουρικού οξέος και της υπέρτασης. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός παραμένει ακόμα αόριστος. Προτεινόμενοι μηχανισμοί παρουσιάζονται παρακάτω:

- Τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος μπορεί να είναι αποτέλεσμα μειωμένου μεταβολισμού του νατρίου, που πιθανόν συμβάλει στη νεφρική και αγγειακή βλάβη και ιδιαίτερα στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Η σύνθεση του ουρικού οξέος είναι πιθανόν στενά συνδεδεμένη με την παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου (O_2^-), εάν το ένζυμο οξυδοαναγωγή της ξανθίνης μετατρέπεται σε οξειδάση, όπως συμβαίνει συνήθως σε καταστάσεις ισχαιμίας (Schachter, 2005)
- Τα υψηλά επίπεδα του ουρικού οξέος συνδέονται με το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας καθώς συμβάλει στην οξείδωση της LDL-χοληστερόλης, στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και στο οξειδωτικό stress, που ως γνωστόν προάγουν την αθηροσκλήρωση (Ward, 1998; De Scheerder et al 1991).
- Το ουρικό επίσης φαίνεται να έχει επίδραση στο σχηματισμό θρόμβων. Σε άτομα με οξέα στεφανιαία σύνδρομα τα υψηλά επίπεδα του ουρικού οξέος αυξάνουν τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και αυτό αποτελεί την πρώτη διαταραχή που οδηγεί στο σχηματισμό θρόμβων (Ginsberg et al, 1997).
- Σε έρευνα όπου χορηγήθηκε ουρικό οξύ σε υγιή άτομα φάνηκε ότι η χορήγηση αυτή επηρέασε την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα μειώνοντάς την, κάτι που οδήγησε σε διαταραχή της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής (Waring et al, 2000).

Για τους υπερτασικούς ασθενείς προτείνεται ένας φαύλος κύκλος συνδέοντας την υπέρταση και τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος. Η υπέρταση που προκαλείται από ενδονεφρική ισχαιμία αυξάνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να μειώσει τη νεφρική κάθαρση του ουρικού οξέος. Αποτέλεσμα όλων αυτών αποτελούν τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα (Culleton, 2001).

3.1.4 Φαρμακευτικοί παράγοντες μείωσης του ουρικού οξέος και καρδιαγγειακά

Πολλοί φαρμακολογικοί παράγοντες είναι διαθέσιμοι για τη θεραπεία της υπερουριχαιμίας και της ουρικής αρθρίτιδας, τα οποία έχουν αναλυθεί εκτενώς στο κεφάλαιο 5. Είναι φανερό ότι οι παράγοντες αυτοί έχουν την ικανότητα να μειώνουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος με διάφορους μηχανισμούς. Μετά τη σύνδεση της υπερουριχαιμίας με την καρδιαγγειακή νόσο και την υπέρταση, οι ερευνητές έδειξαν ενδιαφέρον και προσπάθησαν να διαπιστώσουν αν τα διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υπερουριχαιμίας μπορούν να μειώσουν και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ακολούθησαν πολλές μελέτες σε ανθρώπους και σε ζώα διερευνώντας την παραπάνω υπόθεση (Zelis et Flaim, 1982; Anker et al, 1997) .

Σε καταστάσεις χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρείται μειωμένη αγγειοδιασταλτική ικανότητα και μείωση της περιφερικής ροής του αίματος, συνδέοντας τα με κάποια χαρακτηριστικά κλινικά συμπτώματα, όπως η μειωμένη ικανότητα άσκησης και η πρόωρη κούραση των μυών (Zelis et Flaim, 1982; Anker et al, 1997). Η αιτιώδης συνάφεια αυτής της σχέσης είναι η αυξημένη δράση του ενζύμου οξειδάση της ξανθίνης, λόγω της ενδοθλιακής δυσλειτουργίας και της αυξημένης παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Έγινε προσπάθεια να εξεταστεί η επίδραση του αναστολέα οξειδάσης της ξανθίνης (αλλοπουρινόλη) στην ενδοθλιακή λειτουργία και την περιφερική ροή του αίματος σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Πραγματοποιήθηκαν 2 ανεξάρτητες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Στη μια γινόταν ενδοφλέβια χορήγηση, ενώ στην άλλη από το στόματος. Η πρώτη αποτελούνταν από 19 άτομα με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, από τα οποία τα 10 είχαν φυσιολογικά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα και τα υπόλοιπα αυξημένα. Χορηγήθηκε με ειδικό πρωτόκολλο αλλοπουρινόλη 600mg/min σε όλους τους ασθενείς ενδοφλέβια και ο έλεγχος της ενδοθλιακής λειτουργίας έγινε με καθετηριασμό της κερκιδικής αρτηρίας. Η έγχυση αλλοπουρινόλης φαίνεται ότι βελτίωσε την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή αλλά δεν επηρέασε την ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο. Στη δεύτερη συμμετείχαν 14 άτομα που ήταν υπερουριχαιμικοί, στους οποίους χορηγήθηκε για μια εβδομάδα είτε εικονικό φάρμακο, είτε 300mg από το στόματος αλλοπουρινόλη ανά ημέρα (Doehner et al, 2002).

Η θεραπεία μείωσε το ουρικό οξύ σε όλους τους ασθενείς κατά 120mmol/l. Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο η αλλοπουρινόλη βελτίωσε την αιχμή ροής του αίματος στους βραχίονες και τα πόδια 23% και 24% αντίστοιχα. Η αλλαντοΐνη ένας δείκτης ελευθέρων ριζών μειώθηκε κατά 20% με την θεραπεία αλλοπουρινόλης. Άρα, συμπερασματικά η αλλοπουρινόλη βελτιώνει την περιφερική αγγειοδιασταλτική

ικανότητα καθώς και την ροή του αίματος τόσο τοπικά όσο και συστηματικά. Ωστόσο, η έρευνα αυτή αποτελούνταν από πολύ μικρό δείγμα ατόμων και καλό θα ήταν να γίνουν μεγαλύτερες μελέτες ώστε να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματά της (Doehner et al, 2002).

Σε παλαιότερη προοπτική διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη διερευνήθηκαν οι κλινικές, βιοχημικές και αιμοδυναμικές συνέπειες του αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα. Ο πληθυσμός αποτελούνταν από 50 άτομα με σταθερή ή ασταθής στηθάγχη και είχαν υποβληθεί σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες των 25 ατόμων χωρίς να ξέρουν αν ανήκουν στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο ή στην ομάδα με την αλλοπουρινόλη. Τα κύρια ευρήματα αυτής της μελέτης είναι ότι η χρήση της αλλοπουρινόλης πριν την εγχείριση προκαλεί μια βελτίωση στην πρόιμη μετεγχειρητική καρδιακή λειτουργία και μείωση της υπεροξειδωσής των λιπιδίων κατά την περιεγχειρητική περίοδο, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (Coghlan et al, 1994).

Σε διαφορετική μελέτη αξιολογήθηκε η επίδραση της αλλοπουρινόλης στην καρδιακή απόδοση και τον μεταβολισμό σε ασθενείς μετά από στεφανιαία παράκαμψη. Ένα σύνολο 33 ασθενών χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, μια ομάδα ελέγχου και μια παρέμβασης. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 15 άτομα στα οποία δεν χορηγούνταν αλλοπουρινόλη. Η ομάδα παρέμβασης από την άλλη αποτελούνταν από 18 άτομα στα οποία χορηγήθηκε 200mg ενδοφλεβίως αλλοπουρινόλη μία ώρα πριν την εγχείριση. Οι συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος στο πλάσμα αυξήθηκαν και στις δύο ομάδες μετά την καρδιοπνευμονική παράκαμψη. Ωστόσο, η αύξηση αυτή ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με την ομάδα παρέμβασης, ενώ η ομάδα παρέμβασης είχε βελτιωμένη καρδιακή ανάκτηση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Castelli et al, 1995).

Είναι γνωστό ότι η υπέρταση συνδέεται με την υπερουριχαιμία, ωστόσο δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για την επίδραση της μείωσης του ουρικού οξέος σε καταστάσεις υπέρτασης. Σε μια προοπτική μελέτη διερευνήθηκαν τα οφέλη της θεραπείας της αλλοπουρινόλης σε ασθενείς με υπέρταση που είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 48 υπερουριχαιμικοί ασθενείς και 21 με φυσιολογικά επίπεδα ουρικού οξέος. Στην πρώτη ομάδα χορηγούνταν 300mg αλλοπουρινόλης ημερησίως για τρεις μήνες. Σε όλους τους ασθενείς μετρήθηκαν τα επίπεδα κρεατινίνης, τα επίπεδα πρωτεϊνών σε ούρα 24ώρου και εκτιμήθηκε ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης. Επίσης, πραγματοποιήθηκε και μέτρηση της πίεσης του αίματος κατά την έναρξη της μελέτης και 3 μήνες αργότερα. Τελικά από τους συνολικά 69 ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη μόνο οι 59 ολοκλήρωσαν την τρίμηνη παρακολούθηση. Η ομάδα που

λάμβανε αλλοπουρινόλη εμφάνισε στατιστικά σημαντικά βελτιωμένα επίπεδα ουρικού οξέος, ρυθμό σπειραματικής διήθησης, συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Ωστόσο, η αποβολή πρωτεϊνών στα ούρα παρέμεινε αμετάβλητη. Δεν υπήρξε συσχέτιση των αλλαγών στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ή της πίεσης του αίματος. Στην ομάδα ελέγχου δεν εμφανίστηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές. Οι συγγραφείς λοιπόν κατέληξαν στο συμπέρασμα ύστερα από τις έμμεσες αποδείξεις που είχαν, ότι η υπερουριχαιμία αυξάνει την αρτηριακή πίεση και μειώνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Ενώ, τονίστηκε η ανάγκη να γίνουν μακροπρόθεσμες προοπτικές μελέτες που θα διερευνήσουν τα οφέλη της ρύθμισης του ουρικού οξέος στην διαχείριση της υπέρτασης και της νεφρικής νόσου (Kanbay, 2007).

3.1.5 Συμπέρασμα

Είναι κατανοητό ότι τα διάφορα στοιχεία από έρευνες υποδεικνύουν ότι υπάρχει η δυνατότητα, μειώνοντας το ουρικό οξύ, να μειωθεί και ο κίνδυνος για την καρδιαγγειακή νόσο. Παραμένει αβέβαιο, ωστόσο, αν η μείωση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος αποτελεί επαρκές μέσο για την επίτευξη της μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ των ασθενών με ουρική αρθρίτιδα και υπερουριχαιμία ή σαν επιπρόσθετο μέτρο για τη μείωση του κινδύνου. Όσα γνωρίζουμε για την επίδραση της μακροπρόθεσμης θεραπείας μείωσης του ουρικού οξέος, ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά βασίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε η αλλοπουρινόλη και έτσι είναι δύσκολο να καταστούν πειστικές συστάσεις.

3.2 Παθήσεις των νεφρών & ουρικό οξύ

3.2.1 Ιστορική Αναδρομή

Κατά κύριο λόγο, το ουρικό οξύ θεωρείται ένας δείκτης νεφρικής βλάβης και δευτερευόντως ένας παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Ωστόσο, δεν είναι απόλυτα σαφές αν αποτελεί στην πραγματικότητα έναν παράγοντα κινδύνου που θα επηρεάσει και θα επιδεινώσει τη νεφρική λειτουργία. Ο Davies ήταν εκείνος που για πρώτη φορά, τον προηγούμενο αιώνα, μίλησε για τις επιπλοκές που εμφανίζονται σε άτομα με ουρική αρθρίτιδα. Τις απέδωσε στη συσσώρευση του ουρικού οξέος στο αίμα, υπεύθυνο για καρδιαγγειακές και νεφρικές επιπλοκές. Στις αρχές του 19^{ου} αιώνα, μετά τη διαπίστωση ότι η υπερουριχαιμία αποτελούσε την αιτία της ουρικής αρθρίτιδας, έγιναν

διάφορες υποθέσεις που αφορούσαν στον πιθανό ρόλο του ουρικού οξέος ως παράγοντα κινδύνου για διάφορα χρόνια νοσήματα, μεταξύ των οποίων και η νεφρική νόσος. Τα χρόνια που ακολούθησαν, οι ερευνητές ασχολήθηκαν κυρίως με τη σχέση του ουρικού οξέος με τα καρδιαγγειακά. Ωστόσο, το 1909 ο Γάλλος ακαδημαϊκός Henri Huchard προτείνει για πρώτη φορά την πιθανή συσχέτιση του ουρικού οξέος και της νεφρικής βλάβης όταν έκανε τη διαπίστωση της σκλήρυνσης των αρτηριολίων του νεφρού σε άτομα με υπερουριχαιμία (Nakagawa et al, 2006). Το 1928 περιγράφεται η σχέση της ουρικής αρθρίτιδας και της νεφρικής νόσου από τον Gudzent, βασιζόμενος στα ιστολογικά ευρήματα «ουρικής νεφροπάθειας» που βρέθηκαν σε αυτοψίες στο 79-99% των ασθενών με ουρική αρθρίτιδα (Talbot & Terplan, 1960). Οι βλάβες αυτές αποτελούνταν από διάμεση ίνωση, σπειραματοσκλήρυνση και πάχυνση των αρτηριών του νεφρού προκαλούμενη από ίνωση του έσω χιτώνα. Σε έρευνα που έγινε από τους ίδιους ερευνητές παρατηρήθηκε ένας δυσανάλογος επιπολασμός της νεφρικής δυσλειτουργίας σε μια ομάδα ασθενών με συμπτωματική υπερουριχαιμία συγκριτικά με άτομα που είχαν φυσιολογικά επίπεδα ουρικού οξέος (Klinenberg et al, 1975).

3.2.2 Εισαγωγή

Όπως αναφέρθηκε και στο πρώτο κεφάλαιο, η ολοκλήρωση του μεταβολικού μονοπατιού του ουρικού οξέος γίνεται στους νεφρούς. Συγκεκριμένα, το οξύ που βρίσκεται στο πλάσμα του αίματος διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα, ενώ η κλασματική απέκκριση του φιλτραρισμένου ουρικού οξέος είναι μικρότερη από το 10%. Αυτό κάνει διακριτή την κυριαρχία των επαναρροφητικών διαδικασιών του ανθρώπινου οργανισμού. Οι χαρακτηριστικές αυτές διαδικασίες δρουν κατά κύριο λόγο από την επιλεγμένη πρωτεΐνη-μεταφορέα του ουρικού οξέος, γνωστή και σαν URAT1, στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια των νεφρών. Σε άτομα με φυσιολογική ούρηση - κάθαρση, υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ της ημερήσιας παραγωγής και της έγχυσης του ουρικού οξέος, καθώς και την απέκκρισή του (Lawrence, 2008).

Ωστόσο, σε περιπτώσεις όπου εμφανίζονται αυξημένες συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στο πλάσμα του αίματος, γνωστό και σαν υπερουριχαιμία, υπάρχει μια εμφανής συσχέτιση με πιθανή νεφρική νόσο (Beck, 1986). Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι το ουρικό οξύ ελεύθερα φιλτράρεται, επαναρροφάται και εκκρίνεται ενεργά στα νεφρικά σωληνάρια. Η παρεμβολή της παθολογίας των νεφρών αποτελεί και μια από τις αιτίες που πιθανώς να οδηγήσει στο φαινόμενο της υπερουριχαιμίας. Παρόλα αυτά, η χρόνια

υπερουριχαιμία, όπως στην περίπτωση ασθενούς που πάσχει από ουρική αρθρίτιδα, μπορεί να οδηγήσει στην εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού οξέος στο σωληνοειδές σύστημα, οδηγώντας σε νεφρική ανεπάρκεια. Ο πραγματικός ρόλος του ουρικού οξέος στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας παρότι άκρως σημαντικός παράμενε ασαφής εξαιτίας της αδυναμίας της βιβλιογραφίας να δώσει την τελική απάντηση (Talbot & Terplan, 1960).

Ο καθορισμός της αιτιώδους σχέσης του ουρικού οξέος και της νεφρικής νόσου προϋποθέτει αυστηρά κριτήρια αξιολόγησης. Ο Sir Bradford Hill πρότεινε ένα κατάλογο χαρακτηριστικών μελέτης που δείχνουν την ύπαρξη αιτιώδους σχέσης μεταξύ περιβαλλοντικών παραγόντων και ασθενειών. Έτσι έγινε η εφαρμογή αυτών των κριτηρίων στην υπερουριχαιμία και την νεφρική νόσο. Με βάση διάφορες έρευνες έχει κριθεί κατά πόσο κάθε κριτήριο έχει εκπληρωθεί.

1. Η αντοχή της σχέσης που υπάρχει μεταξύ της υπερουριχαιμίας και της νεφρικής δυσλειτουργίας ήταν μέτρια έως υψηλή.
2. Η σχέση δόσης εξάρτησης ήταν μέτρια. Καθώς λίγες ήταν οι μελέτες που είχαν εύρος των επιπέδων του ουρικού οξέος και των συμβάντων σε όλες αυτές τις κατηγορίες προκειμένου να διαπιστωθεί η εξάρτηση από την δόση.
3. Η συνοχή σε διάφορους ανόμοιους πληθυσμούς ήταν μέτρια έως υψηλή.
4. Ειδικότητα: για την ικανοποίηση αυτού του κριτηρίου έπρεπε μετά τον αποκλεισμό άλλων παραγόντων κινδύνου για νεφρική νόσο το ουρικό οξύ ακόμα να θέτει σε κίνδυνο το άτομο για ανάπτυξη ή εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Έτσι η ειδικότητα αναφέρεται να είναι μέτρια αφού ακόμα κάποιοι από τους συγγυτικούς παράγοντες δεν μπορούν να αποκλειστούν.
5. Χρονική συσχέτιση είναι επίσης απαραίτητη και αναφέρεται μέτρια έως υψηλή. Η υπερουριχαιμία προηγείται της νεφρικής δυσλειτουργίας σε όλες τις μελέτες.
6. Βιολογικός μηχανισμός που εξηγεί την σχέση του ουρικού οξέος και της νεφρικής νόσου. Και πράγματι ένας τέτοιος μηχανισμός υπάρχει.
7. Συνέπεια, αν δηλαδή η θεωρία είναι συνεπείς με την γνώση, αν στέκει επιστημονικά και η οποία αναφέρεται ήπια έως μέτρια.
8. Τα αποτελέσματα πειραμάτων θεραπείας της υπερουριχαιμίας σε ανθρώπους και ζώα έχοντας σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας αναφέρονται να είναι μέτρια έως και υψηλά.
9. Και τέλος η αναλογία που αναφέρεται να είναι μέτρια. Μια καλή αναλογία της υπερουριχαιμίας και της νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είναι διαθέσιμη. Στενή

σχέση θα μπορούσε να υπάρχει ανάμεσα στην υπεργλυκαιμία και της νεφρικής δυσλειτουργίας άρα τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα θα συνοδεύονται με χειρότερα αποτελέσματα στην νεφρική λειτουργία. (Avram & Krishnan, 2008).

Ακολουθεί πίνακας με τους κυριότερους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς πρόκλησης βλάβης από το ουρικό οξύ.

Πίνακας 4: Κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόκλησης βλάβης από ουρικό οξύ

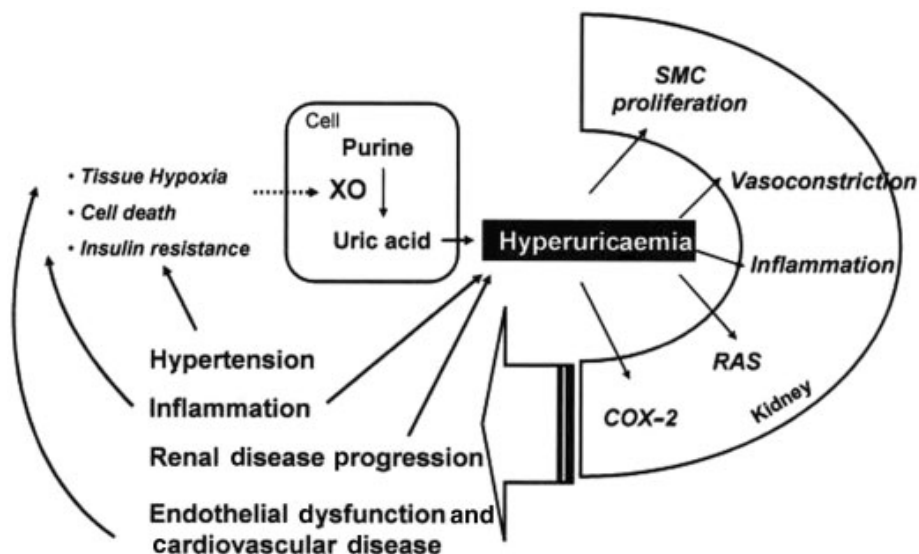
1.Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω διαταραχής στην παραγωγή NO
2.Αυξημένο οξειδωτικό στρες κυρίως μέσω της οξειδάσης της ξανθίνης (οξειδωση LDL και υπεροξειδωση λιπιδίων)
3.Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων (συσσώρευση των αιμοπεταλίων και θρομβώσεις)
4.Υπερπλασία λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων (COX-2, TXA ₂ , PDGF)
5.Φλεγμονώδης δράση (MCP-1, IL-1β, IL-6, TNF-α)

Όπου COX-2 είναι η κυκλο-οξυγενάση-2, IL η ιντερλευκίνη, LDL η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, MCP-1 χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκύτταρων, NO το νιτρικό οξείδιο, PDGF ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων, TNF α παράγοντας νέκρωσης των όγκων – α , TXA₂ η θρομβοξάνη A₂

Πηγή: Φιλίοπουλος, et al, 2009

Τέλος, παρά την πληθώρα των παθήσεων που έχουν συσχετιστεί τους τελευταίους αιώνες με την υπερουριχαιμία, οι παθήσεις των νεφρών, παράλληλα με τα καρδιαγγειακά, αποτελούν τις πιο συχνές. Κάποιες πρώιμες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν υψηλότερο επιπολασμό της υπέρτασης και της ήπιας έως μέτριας νεφρικής νόσου κατά 25-50% και 20-60%, αντίστοιχα, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, το 10-25% καταλήγει στο τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου. (Kutzin & Firestein, 2008; Talbot & Terplan, 1960; Berger & Yu, 1975). Το παρακάτω σχεδιάγραμμα ίσως βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση της αλληλεπίδρασης της υπερουριχαιμίας με την υπέρταση, την εξέλιξη της νεφρικής και της καρδιαγγειακής νόσου.

Εικόνα 21: Σχέσεις μεταξύ της υπερουριχαιμίας, υπέρτασης νεφρικής νόσου και καρδιαγγειακών



Πηγή: Kang & Nakagawa, 2005

Η υπερουριχαιμία μπορεί να αποτελέσει ένα δείκτη αύξησης της δραστηριότητας της οξειδάσης της ξανθίνης (XO), νεφρικής δυσλειτουργίας ή της παρουσίας μιας φλεγμονώδους αντίδρασης. Ωστόσο, το ουρικό οξύ από μόνο του διαδραματίζει καίριο ρόλο στην εξέλιξη της μικροαγγειακής νεφρικής νόσου, στη φλεγμονή και την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης (RAS) και της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), τα οποία με τη σειρά τους επιδεινώνουν τη νεφρική νόσο και την υπέρταση, ενώ προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και καρδιαγγειακή νόσο. Αυτά με τη σειρά τους αυξάνουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος λόγω της αυξημένης δραστηριότητας της οξειδάσης της ξανθίνης (XO), της μειωμένης του απέκκρισης από τους νεφρούς ή της φλεγμονής, δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο που διαιωνίζει το πρόβλημα, καθιστώντας πια δυσδιάκριτες τις διάφορες αλληλεπιδράσεις (Kang & Nakagawa, 2005).

Συγκεκριμένα, οι παθήσεις των νεφρών που έχουν συσχετιστεί με αυξημένες τιμές ουρικού οξέος στο πλάσμα του αίματος είναι η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η νεφρολιθίαση (Φιλιόπουλος, 2009; Kramer et al, 2003; Τζανέτου, 2008). Επιπλέον, η υπερουριχαιμία αποτελεί συχνό φαινόμενο και σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης νεφρού (Clive, 2000). Οι μηχανισμοί και τα χαρακτηριστικά

της κάθε πάθησης των νεφρών που προαναφέρθηκε θα αναλυθούν εκτενώς στη συνέχεια του κεφαλαίου.

3.2.3 Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Η αιφνίδια αδυναμία του νεφρού να διατηρήσει το ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών του οργανισμού ορίζεται ως οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Μπορεί να προκληθεί από:

- Ανεπαρκή αιμάτωση των νεφρών (από εξωνεφρικά αίτια)
- Απόφραξη φλεβών ή αγγείων που αιματώνουν τους νεφρούς.
- Βλάβη στο νεφρικό παρέγχυμα.
- Απόφραξη της αποχετευτικής μοίρας του ουροποιητικού συστήματος.

Για την εκδήλωση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας είναι απαραίτητη η βλάβη αμφοτέρων των νεφρών ή μονήρους νεφρού. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια εκδηλώνεται με μεταβολικές διαταραχές και σημαντική ελάττωση της ποσότητας των αποβαλλόμενων ούρων ή πλήρους ανουρίας. Σε κάποιες περιπτώσεις η ποσότητα των αποβαλλόμενων ούρων μπορεί να είναι και φυσιολογική, αλλά και μεγαλύτερη από το κανονικό (Κόσσυβα και, συν, 2006).

Τα αίτια προσβολής των νεφρών χωρίζονται σε 3 κατηγορίες:

- Μετανεφρικά αίτια: Η απόφραξη των ουροφόρων οδών από λίθους νεοπλάσματα κ.λ. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια προκαλείται μόνο όταν η ουρητηρική απόφραξη είναι αμφοτερόπλευρη, εκτός αν ο ένας από τους δύο νεφρούς δεν λειτουργεί. Σε μετανεφρικά αίτια έχουμε κατά κανόνα πλήρη ανουρία και όχι ολιγουρία.
- Προνεφρικά αίτια: Η μειωμένη αιμάτωση των νεφρών λόγω μείωσης του όγκου του αίματος όπως συμβαίνει σε αιμορραγίες, σε αφυδάτωση αλλά και σε περιπτώσεις μειωμένης καρδιακής παροχής που εμφανίζεται σε έμφραγματα. Όταν η ελάττωση της ποσότητας του αίματος που κυκλοφορεί μειωθεί σημαντικά και η σπειραματική διήθηση κατέλθει κάτω από το 5% του φυσιολογικού και ταυτόχρονα αυτή η κατάσταση παραταθεί, τότε αυτή η νεφρική ισχαιμία προκαλεί οργανική βλάβη στο νεφρό και το αίτιο από προνεφρικό γίνεται νεφρικό.
- Νεφρικά αίτια: Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε αυτές τις περιπτώσεις οφείλεται σε νόσους του νεφρικού παρεγχύματος. Το κυριότερο αίτιο είναι η οξεία σκληροσκληρωτική νέκρωση, σπανιότερα μπορεί να οφείλεται σε βαρύτατη οξεία σπειραματονεφρίτιδα ή πυελονεφρίτιδα (Τζανέτου, 2008; Γαρδίκια, 2005)

Η υπερουριχαιμία προκαλεί δύο ιδιαίτερα νεφρικά σύνδρομα. Το πρώτο είναι η οξεία ουρική νεφροπάθεια (αποφρακτική) όπου το ουρικό οξύ κατακρημνίζεται μέσα στα

νεφρικά σωληνάρια. Παρατηρείται σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς με μυελοϋπερπλαστικές ή λεμφοϋπερπλαστικές νόσους ή σε συμπαγή νεοπλάσματα. Συμβαίνει μετά τη μαζική λύση κακοήθων κυττάρων, κατά κανόνα μετά από χημειοθεραπεία ή αυτόματα. Αυτό προκαλεί καταβολισμό των πουρινών, εκσεσημασμένη υπερουριχαιμία με ουρικό οξύ ορού πάνω από 25mg/dl και μαζική καθίζηση κρυστάλλων ουρικού οξέος στα νεφρικά σωληνάρια, που έχει ως αποτέλεσμα απόφραξη, σωληναριακή βλάβη και οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Τσανακτσή και συν, 2008; Τζανέτου, 2008). Το δεύτερο νεφρικό σύνδρομο που προκαλείται από υπερουριχαιμία είναι η ουρολιθίαση από ουρικό οξύ και θα αναλυθεί εκτενώς στην παράγραφο 3.2.5 (Τσανακτσή και συν, 2008).

Η οξεία υπερουριμική νεφροπάθεια συχνά δε συσχετίζεται με την ουρική αρθρίτιδα. Κυρίως θεωρείται επιπλοκή του συνδρόμου λύσης όγκου εξαιτίας νεοπλασιών του αιμοποιητικού συστήματος (Annemans et al, 2003; Patte et al, 2001). Το χαρακτηριστικό αυτό σύνδρομο εμφανίζεται σε ασθενείς που βρίσκονται κάτω από τη χορήγηση συνδυασμένης κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, μετά από διάγνωση non Hodgkin λέμφωμα, καθώς και οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας. Ωστόσο, το σύνδρομο εμφανίζεται πολύ συχνά και σε ασθενείς που πάσχουν από οξεία και χρόνια μυελογενής λευχαιμία, πολλαπλό μύελωμα, αμυλοείδωση, μυελοίνωση και το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (Navolanic et al, 2002; Montesinos et al, 2008). Μπορεί, αν και όχι τόσο συχνά, να παρουσιαστεί και σε συμπαγείς όγκους, όπως τον καρκίνο του μαστού, το σεμίνωμα, το βρογχόγενες καρκίνωμα, το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, το νευροβλάστωμα σταδίου IV, το μελάνωμα, το χοριοκαρκίνωμα, τον καρκίνο των όρχεων κ.α. Παρόλα αυτά, το σύνδρομο λύσης όγκου συσχετίζεται κυρίως με νεοπλάσματα που παρουσιάζουν υψηλή ικανότητα πολλαπλασιασμού και ανταποκρίνονται έντονα και άμεσα στην κυτταροτοξική θεραπεία (Mott et al, 2005; Gemici, 2006).

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων συνδρόμου λύσης όγκου συνδυασμένου με ουρική αρθρίτιδα εμφανίζεται σε παιδιά που υποφέρουν από αιματολογικές κακοήθειες, κυρίως από non Hodgkin λέμφωμα και οξεία λεμφοπλαστική λευχαιμία. Οι χαρακτηριστικές αυτές νεοπλασίες διακρίνονται για τον άμεσο πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, την έντονη ικανότητα διήθησης και την ευαισθησία στην χημειοθεραπεία (Patte et al, 2001; Wossman et al, 2003). Το σύνδρομο λύσης όγκου παρουσιάζεται κατά τη διάρκεια των χημειοθεραπειών ή ακόμα και πριν την έναρξή τους, ιδιαιτέρως σε ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο λεμφώματος Burkitt, καθώς και σε B-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Η χημειοθεραπεία είναι υπεύθυνη για την άμεση καταστροφή των καρκινικών κυττάρων και την απελευθέρωση των ουσιών, που

αποτελούν το εσωτερικό τους, στην συστηματική κυκλοφορία του σώματος. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτές οι ουσίες, καθώς και τα υποπροϊόντα τους, αποβάλλονται από τον οργανισμό μέσω των νεφρών (Pui, 2001; Truini-Pittman & Rosseto, 2002).

Το σύνδρομο λύσης όγκου είναι υπεύθυνο για μια σειρά μεταβολικών διαταραχών όπως η υπερουριχαιμία, η υπερκαλιαιμία, η υπερφωσφαταιμία και η υπασβεστιαίμια. Τα προσβεβλημένα αυτά κύτταρα με τη σειρά τους περιέχουν 4-5 φορές μεγαλύτερη ποσότητα πουρινών από ένα όμοιο υγιές κύτταρο (Navolanic et al, 2002; Wossman et al, 2003). Κατ' επέκταση, η νέκρωση των κυττάρων του όγκου οδηγεί σε μια ιδιαίτερα έντονη αύξηση του καταβολισμού της πουρίνης οδηγώντας σε υπερουριχαιμία και υπερουρικοζουρία. Στην παιδική ογκολογία τα φαινόμενα αυτά είναι ιδιαίτερα επιθετικά, ιδίως μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας. Τα ευρήματα σε αυτές τις περιπτώσεις αποτελούνται από παθολογικά υψηλά επίπεδα καλίου, φωσφόρου και νουκλειικών οξέων. Η παθολογικά υψηλή τιμή φωσφόρου οδηγεί σε μια αντιστρόφως ανάλογη πτώση των επιπέδων ασβεστίου, που παράλληλα με τα νουκλειικά οξέα αποτελούν την αίτια της εμφάνισης υπερουριχαιμίας. Εξαιτίας του ξαφνικού υπερκορεσμού των ούρων σε ουρικό οξύ, το οξύ μετατρέπεται σε κρυστάλλους ή λάσπη στα νεφρικά σωληνάρια και οδηγεί στην απόφραξή τους (Chonko & Richardson, 1994) (Navolanic et al, 2002; Wossman et al, 2003).

Το ασβέστιο που αποβάλλεται μέσω των νεφρών δεσμεύεται από τον ελεύθερο φώσφορο, σχηματίζοντας ιζήματα φωσφορικού ασβεστίου που επιδεινώνουν με τη σειρά τους και αυτά τη νεφρική λειτουργία (Navolanic et al, 2002; Wossman et al, 2003). Η πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου λύσης όγκου σε ασθενή παιδιατρικής κλινικής μπορεί να αυξηθεί αν ισχύουν κάποιοι επιβαρυντικοί παράγοντες που εμποδίζουν την απέκκριση του ουρικού οξέος από τους νεφρούς. Συνθήκες και κλινικές καταστάσεις με αυτήν τη δυνατότητα αποτελούν η ελαττωμένη νεφρική λειτουργία, προϋπάρχουσα υπερουριχαιμία, νεφρική ανεπάρκεια, αφυδάτωση και όξινο pH (Truini-Pittman & Rosseto, 2002). Επιπλέον, η πτώση των τιμών του ασβεστίου μπορεί να προκαλέσει και καρδιακές αρρυθμίες πέραν της υπερουριχαιμίας (Navolanic & al, 2002; Wossman et al, 2003). Η διάμεση ίνωση ή ο σχηματισμός τοφών γενικά δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν. Ωστόσο, με την κατάλληλη θεραπεία, η νεφρική ανεπάρκεια ανακτάται, ενώ η επιδείνωση, κατά κύριο λόγο, αποτελεί παροδικό φαινόμενο (Wortmann, 1994; Chonko & Richardson, 1994).

Τέλος, μια ακόμα πάθηση των νεφρών που συσχετίζεται με υπερουριχαιμία, το αποκαλούμενο έμφραγμα των νεφρών εξαιτίας του ουρικού οξέος, εμφανίζεται πολύ

σπάνια σε νεογέννητα βρέφη και αποτελεί μια λειτουργικά ασήμαντη κατάσταση που προκαλείται από μεταγεννητική λύση των ανώριμων ερυθρών αιμοσφαιρίων (Zollinger, 1966; Chonko & Richardson, 1994).

3.2.4 Χρόνια Νεφρική Νόσος

Ο όρος χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) δηλώνει μη αναστρέψιμη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και σχετίζεται με μόνιμη καταστροφή και απώλεια νεφρώνων. Ιστολογικά, το νεφρικό παρέγχυμα εμφανίζει ελάττωση του αριθμού και ίνωση των σπειραμάτων, ελάττωση του αριθμού και ατροφία των ουροφόρων σωληναρίων και ίνωση του διάμεσου ιστού (Ζαμπέλας, 2007). Η παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου επιβεβαιώνεται από την παρουσία της νεφρικής βλάβης και το μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), χωρίς να επηρεάζεται από την αιτία εμφάνισης. Τα στάδια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας παρουσιάζονται στον Πίνακα 5

(Πίνακας 5) Στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου.

Στάδιο	Περιγραφή	GFR (ml/min/1,73m ²)
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή αυξημένο GFR	≥ 90
2	Νεφρική βλάβη με ήπια μείωση GFR	60-89
3	Με μέτρια μείωση του GFR	30-59
4	Με σοβαρή μείωση του GFR	15-29
5	Νεφρική ανεπάρκεια	< 15 (ή εξωνεφρική κάθαρση)

Πηγή: K/ DOQI, 2002

Στα μέσα του 20^{ου} αιώνα, η υπερουριχαιμία συσχετίστηκε με τη χρόνια νεφρική νόσο, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, ως δευτεροπαθής πάθηση. Θεωρήθηκε απότοκος της μειωμένης νεφρικής απέκκρισης ή της υπερινσουλιαιμίας του μεταβολικού συνδρόμου (Nakagawa et al, 2006). Από πολλούς λοιπόν, θεωρήθηκε μια αθώα πάθηση, ενώ

απορρίφθηκε η ιδέα ότι το ουρικό οξύ αποτελεί παράγοντα κινδύνου νεφρικής νόσου. Ανασκοπικό άρθρο του 1986 που δημοσιεύτηκε στο *Kidney International* υποστήριξε με τη σειρά του τα όσα υποστηρίχθηκαν τα προηγούμενα χρόνια (Johnson et al, 1999).

Ωστόσο, στο τέλος της δεκαετίας του '90, οι ειδικοί έκαναν κάποιες νέες παρατηρήσεις που τους έκαναν να επανεξετάσουν τις ήδη υπάρχουσες απόψεις πάνω στην υπερουριχαιμία και τη χρόνια νεφρική νόσο (Johnson et al, 1999). Από τις νέες λοιπόν μελέτες έγινε φανερό ότι η αύξηση του ουρικού οξέος σε χρόνια νεφρική νόσο δεν συμβαίνει μόνο λόγω της μειωμένης απέκκρισης. Αντιθέτως, το οξύ μπορεί να παίζει πολύ καθοριστικό ρόλο και στην ίδια την εξέλιξη της νόσου (Nakagawa et al, 2006).

Μια από τις μεγαλύτερες δυσκολίες στο να καθοριστεί αν το ουρικό οξύ αποτελεί παθογόνο παράγοντα στη χρόνια νόσο των νεφρών είναι οι πληθώρα των συγχυτικών παραγόντων, όπως συμβαίνει και στην υπέρταση. Ως πιο σημαντικός συγχυτικός παράγοντας αναφέρεται ο ρυθμός πειραματικής διήθησης και σωληναριακής επαναρρόφησης του ουρικού οξέος, καθώς έχουν άμεση επίπτωση στα επίπεδά του. Οποιαδήποτε κατάσταση μειώσει το ρυθμό πειραματικής διήθησης, δευτερευόντως αυξάνει τη συγκέντρωση του ουρικού οξέος. Το ουρικό οξύ και η χρόνια νεφρική νόσος συσχετίστηκαν στα πλαίσια του μεγάλου επιπολασμού της νεφρικής δυσλειτουργίας, τη λεγόμενη ουρική νεφροπάθεια, σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα (Wu et al, 1994). Παλαιότερα, όπως έχει αναφερθεί, υπήρξε απροθυμία στο να γίνει εμπλοκή του ουρικού οξέος στη νεφρική νόσο. Ωστόσο, πολλές επιδημιολογικές μελέτες και το μοντέλο ότι η ήπια υπερουριχαιμία οδηγεί σε μικροαγγειακές αλλαγές των προσαγωγών αρτηριδίων του σπειράματος έριξαν νέο φως στην υπόθεση αυτήν (Lawrence, 2008).

Την τελευταία δεκαετία έχουν διεξαχθεί και δημοσιευτεί πολυάριθμες κλινικές επιδημιολογικές μελέτες που, παρά τους ποικίλους περιορισμούς, ανέδειξαν τη συσχέτιση ανάμεσα στα αυξημένα επίπεδα του ουρικού στο αίμα και την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας αναφέρεται, έως και στο 40% των ασθενών με ουρική αρθρίτιδα, σε μελέτες οι οποίες έγιναν πριν την αποτελεσματική μείωση του ουρικού οξέος με την αντίστοιχη θεραπεία. Σε αυτές τις παλαιότερες μελέτες η νεφρική ανεπάρκεια ήταν αιτία θανάτου στο 18-25% των ασθενών με ουρική αρθρίτιδα (Berger & Yó, 1975; Talbot & Terplan, 1960). Σε πολλές έρευνες, το ουρικό οξύ αναφέρεται ως ανεξάρτητος παράγοντας στην ανάπτυξη της χρόνιας νεφρικής νόσου και στην τελικού σταδίου νεφρική νόσο (Obermayr et al, 2008; Iseki et al, 2001; Iseki et al, 2004; Domrongkitchaiporn et al, 2005).

Από έρευνα που διεξήχθη σε 6.403 κατοίκους της πόλης Okinawa με φυσιολογική νεφρική λειτουργία έγινε ξεκάθαρη αξιολόγηση της σημασίας της υπερουριχαιμίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης απέδειξαν ότι μετά από έρευνα δυο χρόνων, οι υψηλές τιμές ουρικού σχετίζονταν με αυξημένες παθολογικά τιμές κρεατινίνης ορού (>1,4 σε άνδρες ή >1,2 σε γυναίκες). Τιμές ουρικού ≥ 8 mg/dl προκαλούσαν αύξηση του κινδύνου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας κατά 2,9 φορές στους άνδρες και 10,4 στις γυναίκες. Παράδοξο της μελέτης αποτέλεσε η παρατήρηση ότι οι υψηλές τιμές του οξέος φαινόταν να επηρεάζουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, σύμφωνα πάντα με την εξίσωση Cockcroft-Gault (Iseki et al, 2001). Μεταγενέστερη μελέτη της ίδιας ερευνητικής ομάδας με 48.177 συμμετέχοντες, ερεύνησε την πιθανή δράση της υπερουριχαιμίας ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής νόσου (Iseki et al, 2004).

Στην έρευνα αυτή συμμετείχαν 22494 άνδρες και 25228 γυναίκες, ηλικίας άνω των 20 ετών. Έγινε προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες, περιλαμβάνοντας την ηλικία, την αρτηριακή υπέρταση, το δείκτη μάζας σώματος, την πρωτεϊνουρία, τον αιματοκρίτη, την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, τη γλυκόζη αίματος νηστείας και την κρεατινίνη ορού. Υπολογίστηκε η αθροιστική συχνότητα της τελικού σταδίου νεφρικής νόσου σύμφωνα με τα τεταρτημόρια των αρχικών επιπέδων του ουρικού οξέος για κάθε φύλο. Τα μέσα επίπεδα ουρικού οξέος ορού ήταν $6,4 \pm 1,4$ mg/dl στους άνδρες και $4,8 \pm 1,1$ mg/dl στις γυναίκες. Η συχνότητα της τελικού σταδίου νεφρικής νόσου ανά 1000 άτομα ήταν 1,22 για τους άνδρες χωρίς υπερουριχαιμία, έναντι 4,64 αυτών με υπερουριχαιμία. Η συχνότητα αυτή στις γυναίκες ανά 1000 άτομα ήταν, αντίστοιχα, 0,87 και 9,03. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η υπερουριχαιμία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο τελικού σταδίου νεφρικής νόσου, ακόμη και μετά την προσαρμογή για τα συνοδά νοσήματα (Iseki et al, 2004).

Σε μια μεγάλη έρευνα στην οποία συμμετείχαν 21475 υγιείς εθελοντές, εξετάστηκε η σχέση ανάμεσα στο ουρικό οξύ και την εμφάνιση νεφρικής νόσου. Τα άτομα αυτά παρακολούθηθηκαν προοπτικά για περίπου 7 χρόνια. Ως εξέλιξη της νεφρικής νόσου ορίστηκε ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης κάτω από 60ml/min. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις κατηγορίες συγκέντρωσης του ουρικού οξέος: <7mg/dl, 7-9mg/dl και >9mg/dl. Τα αποτελέσματα, ακόμα και μετά την προσαρμογή για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, ρυθμός σπειραματικής διήθησης κατά την έναρξη, αντιυπερτασικά φάρμακα και καταστάσεις του μεταβολικού συνδρόμου, φανέρωναν μια σχέση ανάμεσα στο ουρικό οξύ και τη χρόνια νεφρική νόσο. Ο κίνδυνος νεφρικής νόσου αυξήθηκε περίπου γραμμικά στα επίπεδα του ουρικού οξέος από 6-7mg/dl στις γυναίκες

και 7-8mg/dl στους άνδρες, ενώ πάνω από αυτά τα επίπεδα ο κίνδυνος αυξήθηκε με ταχύ ρυθμό. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συγκέντρωση του ουρικού οξέος αυξάνει ανεξάρτητα τον κίνδυνο για απόκτηση νεφρικής νόσου (Obermayr et al, 2008).

Σε μια άλλη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, συμμετείχαν 54 υπερουριχαιμικοί ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, όπου η μια λάμβανε αλλοπουρινόλη 100-300mg ημερησίως ενώ η ομάδα ελέγχου συνέχισε τη συνήθη θεραπεία. Η παρακολούθηση διήρκησε για 12 μήνες και ελέγχθηκαν κλινικές, βιοχημικές και αιματολογικές παράμετροι ελέγχθηκαν τον 3ο, το 6ο και τον 12ο μήνα της έρευνας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 16% των ατόμων της ομάδας που λάμβαναν αλλοπουρινόλη έφτασαν τελικά στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και στην εξάρτηση από την αιμοκάθαρση συγκριτικά με το 46,6% της ομάδας ελέγχου (Siu et al, 2006). Έτσι υπάρχει η υπόνοια ότι η αλλοπουρινόλη ίσως δρα προληπτικά και επιβραδύνει την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου μέσω της μείωσης του ουρικού οξέος στον ορό. Ωστόσο, είναι ανάγκη να γίνουν περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Tomita et al, 2000).

Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη στον πληθυσμό της Ιαπωνίας διερευνήθηκε η σχέση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος και της νεφρικής νόσου. Στη μελέτη εξετάστηκε η σχέση μεταξύ των επιπέδων του ουρικού οξέος και διαφόρων κινδύνων για την υγεία. Συμμετείχαν 49413 άνδρες εργαζόμενοι στο σιδηροδρομικό σταθμό ηλικίας 25-60 ετών. Τα άτομα αυτά παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο για 5,4 χρόνια. Καταγράφηκαν διάφορες πληροφορίες για την υγεία των ατόμων και ετήσιες ιατρικές εξετάσεις που περιελάμβαναν γενική αίματος βιοχημικές εξετάσεις, ηλεκτροκαρδιογράφημα, αρτηριακή πίεση, βάρος, ύψος, ιστορικό για τις συνήθειες των ασθενών καθώς και άλλους παράγοντες. Μετά την επεξεργασία των δεδομένων βρέθηκε να υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό και της νεφρικής νόσου. Ακόμα και μετά την προσαρμογή για την επίδραση συμμεταβλητών στα υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος (>8mg/dl), ο κίνδυνος αυξήθηκε πάνω και από το οκταπλάσιο σε σχέση με τα μέτρια επίπεδα ουρικού οξέος (5-6,4mg/dl) (Tomita et al, 2000).

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα και οι μελέτες που διεξάγονται τα τελευταία χρόνια είναι πιο έγκυρα από προηγούμενων ετών. Το λόγο αποτέλεσε η ελλιπής χρήση μοντέλων πολυπαραγοντικής ανάλυσης με συνέπεια την παρέμβαση συγχυτικών παραγόντων που οδηγούσαν σε σφάλματα. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα της συσχέτισης ανάμεσα στο ουρικό οξύ και τη νεφρική νόσο είναι αντιφατικά, ενώ οι μελέτες

πάνω στο θέμα πολυάριθμες. Για παράδειγμα, μελέτη παρακολούθησης που διήρκησε 25 χρόνια, υποστήριξε ότι αυξημένες τιμές ουρικού στο πλάσμα του αίματος σχετίζονται με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου (Ishani et al, 2006). Ωστόσο, μετά από τον αποκλεισμό των συμμετεχόντων που ξεκίνησαν με GFR μικρότερο από 60 ml/min/1,73m² ή λευκωματουρία, η συσχέτιση μειώθηκε σημαντικά, καταδεικνύοντας ότι αποτελεί κυρίως ένα δείκτη μειωμένης νεφρικής λειτουργίας και λιγότερο αιτία επιδείνωσης της ήδη υπάρχουσας νεφρικής νόσου (Levey et al, 1999).

Μια ακόμα μεγάλη και πρόσφατη προοπτική μελέτη αποτέλεσε η Cardiovascular Health Study. Ο πληθυσμός της έρευνας ήταν συνολικά 5.808 άτομα του γενικού πληθυσμού, ηλικίας 65 ετών και άνω. Στόχο για την εξέλιξη της νεφρικής νόσου έθεσαν την μείωση του GFR πάνω από 3 ml/min/1,73m² μέσω της εξίσωσης MDRD ή η πρωτοεμφανιζόμενη νεφρική νόσος. Το συμπέρασμα και αυτής της έρευνας αποτέλεσε η ισχυρή και γραμμική συσχέτιση των τιμών του οξέος στο πλάσμα του αίματος κατά την έναρξη της παρακολούθησης και του επιπολασμού της χρόνιας νεφρικής νόσου. Ακόμα και μετά την προσαρμογή των πιθανών συγχυτικών παραγόντων, τα στοιχεία παρέμειναν ίδια κάνοντας ξεκάθαρο ότι η νεφρική λειτουργία είναι αυτή που επηρεάζει τα επίπεδα του οξέος. Όμως δε σημειώθηκε καμιά συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του ουρικού και την επιδείνωση της νεφρικής νόσου, ενώ διαπιστώθηκε ασθενής συσχέτιση τιμών του οξέος, μεγαλύτερες από 5,9 mg/dl και της εξέλιξης της νεφρικής νόσου (η σχέση γινόταν ανύπαρκτη όταν το GFR υπολογιζόταν με την εξίσωση Cockcroft-Gault). Τα παραπάνω στοιχεία καταδεικνύουν ότι το ουρικό δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιας νεφρικής νόσου. Αξίζει να αναφερθεί ότι σημαντικό μειονέκτημα της όλης έρευνας αποτελεί η παντελής έλλειψη μέτρησης των τιμών λευκωματουρίας, σημαντικό και καθιερωμένο παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη νεφρικής νόσου (Conchal et al, 2007).

Το 2008 δημοσιεύτηκαν δυο ακόμα μελέτες, η ARIC και η CHS. Ο πληθυσμός τους ήταν 13.388 άτομα που εμφάνιζαν φυσιολογική λειτουργία νεφρών. Οι έρευνες διήρκησαν 7 χρόνια και ακριβής σκοπός τους αποτέλεσε η διερεύνηση του ουρικού στην έναρξη της μελέτης και η πιθανή επίπτωση του στη χρόνια νεφρική νόσο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το οξύ σχετίζεται πραγματικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου με σχετικό κίνδυνο 1,07 (95% CI 1,01-1,14) και 1,11 (95% CI 1,02-1,21) για κάθε αύξηση κατά 1 mg/dl στην τιμή του ουρικού οξέος. Η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας έγινε με GFR και κρεατινίνη ορού, αντίστοιχα. Από τα παραπάνω λοιπόν στοιχεία προκύπτει το συμπέρασμα ότι τα αυξημένα επίπεδα ουρικού αποτελούν

ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιας νεφρικής νόσου στο γενικό πληθυσμό. Δεδομένα επάνω στις τιμές λευκωματουρίας απουσιάζουν και από αυτήν την μελέτη (Weiner et al, 2008).

Μια ακόμα προοπτική μελέτη που υποστήριξε το ρόλο του ουρικού ως ανεξάρτητο παράγοντα εμφάνισης νεφρικής νόσου αποτέλεσε και η Vienna Health Screening Project. Η μελέτη διήρκησε επτά χρόνια και ο πληθυσμός της ήταν 21.475 υγιείς εθελοντές. Για την καλύτερη και ευκολότερη μελέτη των αποτελεσμάτων οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες με βάση την τιμή του ουρικού οξέος στο πλάσμα του αίματος. Οι ομάδες ήταν ουρικό <7 mg/dl, μέτρια υπερουριχαιμία 7-8,9 mg/dl και σοβαρή υπερουριχαιμία ≥ 9 mg/dl. Διάγνωση χρόνιας νεφρικής νόσου γινόταν με τιμές GFR μικρότερες από 60 ml/min/1,73m². Μετά την προσαρμογή των συγχυτικών παραγόντων, διαπιστώθηκε από τα αποτελέσματα ότι το ουρικό οξύ αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιας νεφρικής νόσου τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, με σχετικό κίνδυνο 1,74 (95% CI 1,45-2,09) και 3,12 (95% CI 2,29-4,25) στις ομάδες με μέτρια και σοβαρή υπερουριχαιμία, αντίστοιχα. Να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος στα άτομα με αυξημένη αρτηριακή πίεση, ενώ η μέτρηση της λευκωματουρίας δε φάνηκε να επηρεάζει τη συσχέτιση του οξέος και της επίπτωσης της χρόνιας νεφρικής νόσου (Levey et al, 1999).

Ωστόσο, υπάρχουν και σπάνιες μορφές ουρικής αρθρίτιδας που προκαλούν επεισόδια υπερουριχαιμίας σε καταστάσεις χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Οι κρίσεις αυτές οφείλονταν στη μειωμένη απέκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών από κρυστάλλους ουρικού μονοατρίου που διεγείρουν τα μονοκύτταρα σε πάσχοντες από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Σε αντίθεση με την υπερουριχαιμία, η ουρική αρθρίτιδα θεωρείται σπάνια σε καταστάσεις τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας. Οι κρύσταλλοι ουρικού μονοατρίου αλληλεπιδρούν με τα μονοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγοντας φλεγμονώδεις αντιδράσεις που συσχετίζονται με οξεία υμενίτιδα. Μέσα σε λίγες ώρες από την επώαση των κρυστάλλων, τα μονοκύτταρα παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Τα μονοκύτταρα που εκτίθενται στους κρυστάλλους εκκρίνουν ιντερλευκίνη-1, ιντερλευκίνη-6 και παράγοντες νέκρωσης όγκων. Η μελέτη λοιπόν που διεξήχθη πάνω σε τέτοια περιστατικά ερεύνησε το κατά πόσον οι διαφορές στην έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών από τους κρυστάλλους μπορούν να εξηγήσουν τη μειωμένη συχνότητα περιστατικών ουρικής αρθρίτιδας σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, σε σύγκριση πάντα με υγιή άτομα (Schreiner et al, 2000).

Συγκεκριμένα, η μελέτη έγινε σε πληθυσμό 13 ατόμων με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, οι έξι από τους οποίους βρίσκονταν υπό αιμοκάθαρση. Τα μονοκύτταρα καθαρισμένα από μονοπύρηνα περιφερικού αίματος επώασθησαν για 18 ώρες με την παρουσία κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου και λιποσακχαρίτη *Escherichia Coli*. Οι συμμετέχοντες μελετήθηκαν για την παρουσία ιντερλευκίνης-1, ιντερλευκίνης-6 και παράγοντα νέκρωσης όγκων χρησιμοποιώντας ειδικές κυτοκίνες που συνδέονται με ένζυμα και εμφανίζουν ανοσολογική και απορροφητικές ικανότητες. Τα μονοκύτταρα συσχετίζονται με ανοσοκαταστολή σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου, οδηγώντας σε μειωμένη έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών σαν απόκριση σε ερεθίσματα όπως αυτά των κρυστάλλων. Τα μονοκύτταρα από ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου παράγουν σημαντικά χαμηλότερα ποσά ιντερλευκίνης-1, ιντερλευκίνης-6 και παράγοντας νέκρωσης όγκου μετά την διέγερση κρυστάλλων ή πολυσακχαρίτη *Escherichia Coli* από ότι προκαλούν τα μονοκύτταρα από τους υγιείς συμμετέχοντες. Η παραγωγή κυτοκινών δεν ήταν σημαντικά διαφορετική ανάμεσα σε ασθενείς νεφρικής νόσου τελικού σταδίου σε αιμοκάθαρση και μη (Schreiner et al, 2000).

3.2.5 Νεφρολιθίαση

Ως νεφρική λιθίαση ή ουρολιθίαση ορίζεται η ανώμαλη συγκέντρωση κρυσταλλικών ουσιών στο νεφρικό παρέγχυμα. Η συγκέντρωση των ουσιών αυτών οδηγεί τελικά στη διαταραχή των φυσιολογικών συνθηκών κρυσταλλοποίησης των ούρων που επικρατούν στην ουροποιητική οδό και στο σχηματισμό λίθων. Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι κρυσταλλικές ουσίες δε σχηματίζονται καθόλου ή αν σχηματιστούν απεκκρίνονται με τα ούρα. Σε διαταραχές όμως των συνθηκών αυτών, η συγκέντρωση των κρυστάλλων είναι τόσο μεγάλη που λόγω μεγέθους είναι αδύνατη η απέκκρισή τους (Μπαλοδήμος, 2007; Κούτσικος και Κοπελιάς, 1996).

Ο σημαντικότερος παράγοντας για την εμφάνιση ουρολιθίασης από ουρικό οξύ είναι η απέκκριση μεγάλων ποσοτήτων ουρικού οξέος στα ούρα για μεγάλο χρονικό διάστημα (Τσανακτσή και συν, 2008). Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι ούρα ατόμων με ουρική αρθρίτιδα, που ωστόσο έχουν μια φυσιολογική νεφρική λειτουργία, παρουσιάζουν ένα χαμηλό PH με εύρος 4,8-5,4 κατά τη διάρκεια ενός 24ώρου. Αντίθετα, στα φυσιολογικά άτομα και ανάλογα με τη διατροφή τους, το PH των ούρων φτάνει κάποια στιγμή της ημέρας και πάνω από 6, ως μέρος της ημερήσιας διακύμανσης (Hatfield & Simmonds, 1974). Αυτά τα επίμονα όξινα ούρα στα άτομα με ουρική αρθρίτιδα

οφείλεται στη μειωμένη νεφρική παραγωγή αμμωνίου που μπορεί να είναι εγγενής ή δευτερεύουσα, λόγω σωληναριακής βλάβης από την εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού οξέος. Τα χαμηλό PH των ούρων δημιουργεί ένα ευνοϊκό περιβάλλον για την καθίζηση του ουρικού οξέος (Gutman & Yu, 1965). Επιπλέον, η ουρική αρθρίτιδα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο και για το σχηματισμό άλλων λίθων εκτός του ουρικού οξέος. Συγκεκριμένα, ευνοεί το σχηματισμό λίθων οξαλικού ασβεστίου, που αποτελούν το πιο κοινό είδος των λίθων των νεφρών (Coe & al, 1992; Johnson et al, 1996). Η καθίζηση του ουρικού οξέος παρουσία χαμηλού PH στα ούρα μπορεί να δημιουργήσει ετερογενείς πυρήνες κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου (Coe & Parks, 1988). Ωστόσο η μείωση του αποβαλλόμενου από τα ούρα ουρικού οξέος χορηγώντας αλλοπουρινόλη μειώνει τον κίνδυνο σχηματισμού λίθων οξαλικού ασβεστίου (Ettinger et al, 1986).

Η νεφρολιθίαση αποτελεί μια αρκετά συχνά εμφανιζόμενη πάθηση, φτάνοντας στο 3-5% του γενικού πληθυσμού (Stewart, 1988). Στους άνδρες παρατηρείται σε συχνότητα 100 στους 100.000, ενώ στις γυναίκες μόνο σε 36 στις 100.000 (Soucie et al, 1994). Ένα επιπλέον επιδημιολογικό στοιχείο αποτελεί ότι εμφανίζεται κυρίως σε άτομα που ανήκουν στην καυκασιανή φυλή και αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας (Soucie et al, 1994, Kreutzer & Folkert, 1993). Αποτελεί μια αρχαία πάθηση της οποίας ο επιπολασμός έχει αυξηθεί τραγικά τα τελευταία χρόνια με συνέπεια σήμερα να ευθύνεται για το 7-10% των εισαγωγών σε νοσοκομεία (Stamatelous et al, 2003).

Στην πρώτη προσπάθεια περιγραφής της συχνότητας εμφάνισης και τα ποσοστά υποτροπής για την συμπτωματική χωρίς επιμολύνσεις νεφρολιθίαση, καθορίστηκε ένας πληθυσμός 798 ασθενών, από τους οποίους 672 ήταν περιπτώσεις που είχαν το πρώτο τους επεισόδιο και ήταν τεκμηριωμένα κάτοικοι του Ρότσεστερ της Μινεσότα στο χρονικό διάστημα 1950-1974. Η ετήσια προσαρμοσμένη για την ηλικία συχνότητα για τις γυναίκες ήταν σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και ήταν 36 ανά 100000 άτομα, ενώ για τους άνδρες αυτή αυξήθηκε σημαντικά, από 78.5 ανά 100000 άτομα στα 123.6 ανά 100000. Και για τα δύο φύλα τα ποσοστά υποτροπής το πρώτο έτος ήταν υψηλά, ενώ τα επόμενα χρόνια που ακολούθησαν τα ποσοστά ήταν χαμηλότερα και οι τιμές πιο σταθερές (Johnson et al, 1996)

Τα άτομα με ουρική αρθρίτιδα υπόκεινται πιο συχνά σε νεφρολιθίαση. Πράγματι, η επικράτηση της νεφρολιθίασης από κρυστάλλους ουρικού οξέος είναι 1000 φορές πιο συχνή συγκριτικά με άτομα χωρίς ουρική αρθρίτιδα. Στις ΗΠΑ, το 10-20% των ατόμων που υπέστησαν την πρώτη τους προσβολή ουρικής αρθρίτιδας εμφάνισαν νεφρολιθίαση από κρυστάλλους ουρικού οξέος, συγκριτικά με το μόλις 0.01% του πληθυσμού όλης της

χώρας (Yu et Gutman, 1967). Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, οι λίθοι ουρικού οξέος που προκαλούν τη νεφρολιθίαση αποτελούν το 5-10% από συνολικά όλα τα είδη λίθων που σχετίζονται/δημιουργούνται στους νεφρούς, ενώ η συνολική συχνότητα εμφάνισης στους ενήλικες εκτιμάται στο 0,01% (Yu & Gutman, 1967). Από επιδημιολογική μελέτη, έγινε γνωστό ότι τα ετήσια περιστατικά ουρολιθίασης σε ασθενείς που πάσχουν από ασυμπτωματική υπερουριχαιμία φτάνει το 0,3%, ενώ το 0,9% για υπερουριμικούς ή άτομα που πάσχουν από διαγνωσμένη ουρική αρθρίτιδα (Fessel, 1979). Αξίζει να αναφερθεί ότι ασθενείς που πάσχουν από ουρική αρθρίτιδα ή υπερουριχαιμία δε σχηματίζουν πάντα λίθους με βάση το ουρικό οξύ. Αντιθέτως, το οξύ μπορεί να παίζει ουσιαστικό ρόλο στο σχηματισμό λίθων ασβεστίου, ενώ σε υπερουριμικούς ασθενείς το ποσοστό δόμησης τους φτάνει μόνο το 20% των περιπτώσεων (Ettinger et al, 1986).

Τα είδη των ουρολίθων που σχηματίζονται γενικά στους νεφρούς, αποτελούν οι λίθοι ασβεστίου, φωσφορικού μαγνησίου, ουρικού οξέος και αλάτων του (αμμωνίου, νατρίου), μεικτοί, από άλλες οργανικές ενώσεις (όπως κυστίνη, ξανθίνη, βλεννοπρωτεΐνη) και τέλος, λόγω φαρμακευτικών ουσιών (όπως σουλφοναμίδης, τριαμετέρης, ινδιναβίρης κ.λ.π.). Τα είδη των λίθων που σχετίζονται με παθολογικές καταστάσεις, όπως υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα αποτελούν:

- Οι λίθοι ασβεστίου. Αποτελούν το συχνότερα εμφανιζόμενο είδος λίθων, σε ποσοστό 80% των συνολικών περιπτώσεων. Επί το πλείστον, αποτελούν λίθους οξαλικού ασβεστίου και σε μικρότερο ποσοστό φωσφορικού ασβεστίου. Στον αριθμό υπάρχουν απλοί ή πολλαπλοί, ενώ στο σχήμα απλοί ή κοραλλιοειδείς. Τέλος, συχνότερα ανευρίσκονται σε όλο το μήκος του ουροποιητικού συστήματος και σπανίως αλλά πιθανόν και στην ουροδόχο κύστη.
- Οι λίθοι ουρικού οξέος και αλάτων του, όπως αμμωνίου και νατρίου, υπάρχουν σε ποσοστό 5-10%
- Και τέλος, οι μεικτοί που αποτελούνται από οξαλικό και φωσφορικό ασβέστιο με ή χωρίς ανθρακικό ασβέστιο ή και εναμμώνιο φωσφορικού μαγνησίου, ουρικού οξέος/άλατος και ασβεστίου. Το 20% των ουρικών λίθων μπορεί έχουν στο μόριο τους και φωσφορικό ή οξαλικό ασβέστιο (Σονικιαν et al, 2008)

Ο σχηματισμός των λίθων που σχετίζονται με το ουρικό οξύ γίνεται στους νεφρούς και ακολουθεί το ίδιο μεταβολικό μονοπάτι με τη δημιουργία των λίθων στην οξεία αποφρακτική νεφροπάθεια (υποκεφάλαιο 3.2.1 με τίτλο «Οξεία αποφρακτική νεφροπάθεια»).

Η πιθανή σχέση που συνδέει την ουρική αρθρίτιδα και τη νεφρολιθίαση οδήγησε πολλούς ερευνητές να την εξετάσουν, ωστόσο οι κατάλληλες προσαρμογές για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως η παχυσαρκία και η υπέρταση, δε γινόταν. Σε μια προσπάθεια να εξεταστεί η ανεξάρτητη σχέση της νεφρολιθίασης και της ουρικής αρθρίτιδας χρησιμοποιήθηκε ένα εθνικό δείγμα από τον πληθυσμό των ΗΠΑ. Το 5.6% των ανδρών και γυναικών 20 ετών και άνω ανέφεραν διάγνωση ουρικής αρθρίτιδας από γιατρό. Επιπλέον, το 8.6% των ατόμων που ανέφεραν μια ή παραπάνω εμφανίσεις νεφρολιθίασης είχαν ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας, ενώ σε άτομα με ουρική αρθρίτιδα η εμφάνιση νεφρολιθίασης αναφέρεται στο 13.9%. Το ποσοστό επικινδυνότητας βρέθηκε σε ποσοστά υψηλότερα του 12% στο γενικό πληθυσμό. Ακόμα και μετά την προσαρμογή του φύλου, της φυλής, της ηλικίας και της χρήσης διουρητικών, τα άτομα με ουρική αρθρίτιδα είχαν 49% περισσότερες πιθανότητες να αναφέρουν ιστορικό νεφρολιθίασης, συγκριτικά με άτομα που δεν είχαν ουρική αρθρίτιδα (Mattix & Curhan, 2002).

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν γίνει πολυάριθμες έρευνες με θέμα την πιθανή σχέση της ουρικής αρθρίτιδας με τη νεφρολιθίαση. Ωστόσο, οι μελέτες που προαναφέρθηκαν ήταν συγχρονικές, με συνέπεια να δημιουργείται ασάφεια, στον καθορισμό της πιθανώς υψηλής συχνότητας εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας σε άνδρες και γυναίκες με λίθους στους νεφρούς, εξαιτίας παραγόντων κινδύνου, όπως οι διατροφικές συνήθειες ή ακόμα και η φαρμακευτική αγωγή. Ήταν δύσκολο αν όχι απίθανο να γίνει μια ακριβής εκτίμηση της πιθανότητας η ουρική αρθρίτιδα να αποτελεί αιτία για την εμφάνιση ουρολίθων στους νεφρούς ή και αντίστροφα (Roubenoff et al, 1991; Hall et al, 1967; Hochberg et al, 1995; Abbott et al, 1988; Curhan et al, 1998; Madore et al, 1998). Βιβλιογραφικά, στους κύκλους των ιατρών υπάρχει αποδεκτή σχέση ανάμεσα στις δυο παθήσεις, όμως καμία προοπτική μελέτη δεν έχει θέσει στο μικροσκόπιο κατά πόσο η ουρική αρθρίτιδα μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρολιθίασης και αν μπορεί, ποιό είναι ποσοτικά το μέγεθος της σχέσης τους (Kramer et al, 2003).

Το 2003 δημοσιεύτηκε από τη διεθνή κοινότητα νεφρολογίας μια μελέτη επαναξιολόγησης, στην οποία συμμετείχαν 51.529 άνδρες, όλοι επαγγελματίες υγείας, ηλικίας 40 έως 75 ετών την χρονιά 1986. Οι πληροφορίες που ελήφθησαν από τους συμμετέχοντες μέσω ερωτηματολογίου αποτελούνταν από τις διατροφικές συνήθειες, το ιατρικό ιστορικό, τη φαρμακευτική αγωγή και το ΔΜΣ. Η εκτίμηση ύψους έγινε από την αυτό-αναφορά του συμμετέχοντα, ενώ η τιμή της μέτρησης του βάρους ενημερωνόταν τακτικά. Μετά από έξι αποστολές του διετούς ερωτηματολογίου, για κάθε περίοδο παρακολούθησης, η ικανοποιητική συνέχεια των στοιχείων έφτασε τον βαθμό του 90%.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι άνδρες ήταν κυρίως καυκασιανής καταγωγής, χωρίς να προϋπήρχε κάποιος φυλετικός περιορισμός (Kramer et al, 2003).

Το 2001 ταχυδρομήθηκε η πρώτη συμπληρωματική μορφή του ερωτηματολογίου για την επιβεβαίωση της αυτό-αναφερθείσας περίπτωσης ουρικής αρθρίτιδας στα έτη 1986 με 1998, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ρευματολογίας, για κρίση περιστατικού οξείας πρωτοβάθμιας ουρικής αρθρίτιδας (Wallace et al, 1977, American College of Rheumatology). Αποκλείστηκαν τα άτομα με διαγνωσμένη ουρική αρθρίτιδα πριν το 1986 και μελετήθηκαν τελικά μόνο 1332 συμμετέχοντες. . (Kramer et al, 2003).

Όσον αφορά στο ιστορικό ουρολίων, οι περιπτώσεις που είχαν διαγνωσθεί από την αρχή του 1986 δεν έλαβαν το συμπληρωματικό ερωτηματολόγιο ενώ τα περιστατικά που διαγνώστηκαν από το 1988 και μετά έλαβαν ένα ειδικό έντυπο με ερωτήσεις πάνω στην ημερομηνία προσβολής, τα συμπτώματα και το οικογενειακό ιστορικό της νεφρικής λειτουργίας. Παρόλα αυτά, για να θεωρηθεί μια διάγνωση νεφρολιθίασης αξιόπιστη θα έπρεπε να αποσταλεί και μια έκθεση που να συσχετίζεται με πόνο ή αιματουρία. Οποιοσδήποτε άλλος τρόπος διάγνωσης, όπως ασυμπτωματικές πέτρες μέσα από ακτινολογική έκθεση ρουτίνας, απορρίφθηκαν (Curhan et al, 1993). Έναν ακόμα πολύ σημαντικό παράγοντα αποτέλεσε η αρτηριακή πίεση και συγκεκριμένα, τα περιστατικά υπέρτασης διαγνωσμένα από ιατρό. Επιπλέον, η εκτίμηση των διατροφικών συνηθειών έγινε τα έτη 1986, 1990 και 1994, χρησιμοποιώντας ένα ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων που περιελάμβανε 130 τρόφιμα και ποτά. Τέλος, χρησιμοποιήθηκαν και οι πληροφορίες από τις βιταμίνες και τα ανόργανα στοιχεία, συμπεριλαμβανομένου του ασβεστίου, που λαμβάνονταν είτε σε ατομικά σκευάσματα είτε σε πολυβιταμινούχα (Rimm et al, 1992).

Ο παράγοντας ηλικία εκτιμήθηκε από τη συγκεντρωτική τεχνική Mantel-Haenszel (Rothman, 1986). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν δυο ξεχωριστές προοπτικές αναλύσεις ώστε να καθοριστεί, πρώτον ο σχετικός κίνδυνος για περιστατικά με πέτρες στα νεφρά στα έτη 1988 με 1998, σε άνδρες με επιβεβαιωμένη διάγνωση ουρικής αρθρίτιδας μετά το 1986 (Johnson et al, 1996) και δεύτερον, ο σχετικός κίνδυνος για περιστατικά ουρικής αρθρίτιδας από τα έτη 1988 με 1998 σε ασθενείς με πρωτοπαθής πάθηση ουρολίων στα νεφρά μετά από το έτος 1986 (Parks & Coe, 1996). Οι συμμετέχοντες που ανέφεραν ταυτόχρονη εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας και νεφρολιθίασης αποκλείστηκαν λόγω αδυναμίας διαχωρισμού ποια από τις δύο παθήσεις αποτέλεσε την πρωτοπαθή (Kramer et al, 2003).

Οι παρατηρήσεις που έγιναν από τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ότι οι ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα είχαν ελαφρώς μεγαλύτερη ηλικία από τους αντίστοιχους που δεν έπασχαν (59,9 χρονών προς 54,4 χρονών), υψηλότερο ΔΜΣ (27 προς 25,5), καθώς και υψηλότερη κατανάλωση οινοπνεύματος (14,3 g αλκοόλης ανά ημέρα προς 11,2 αλκοόλης ανά ημέρα). Επιπλέον, οι συμμετέχοντες που έπασχαν από ουρική αρθρίτιδα είχαν περισσότερες πιθανότητες να πάσχουν από υπέρταση από τους υγιείς (επικινδυνότητα αντίστοιχα 50% προς 21%, με $P=0,001$), να κάνουν χρήση διουρητικών (επικινδυνότητα αντίστοιχα 24% προς 9%, με $P=0,001$) και να πάσχουν από ουρολιθίαση (επικινδυνότητα αντίστοιχα 15% προς 8%, με $P=0,001$) (Kramer et al, 2003).

Η διατροφική πρόσληψη νατρίου, μαγνησίου και βιταμίνης Β6 δε φάνηκε να έχει σημαντικότερες διαφορές... Τα παραπάνω στοιχεία λοιπόν οδήγησαν στο συμπέρασμα της θετικής συσχέτισης της ουρικής αρθρίτιδας με την δημιουργία ουρολίων.. Οι προσαρμογές που έγιναν και αφορούσαν διατροφικούς παράγοντες, χρήση διουρητικών και ιστορικού υπέρτασης δεν προκάλεσαν ουσιαστική αλλαγή στα τελικά συμπεράσματα (Kramer et al, 2003). Επιπλέον, μετά τον αποκλεισμό των συμμετεχόντων που διαγνώστηκαν με ουρολιθίαση και ουρική αρθρίτιδα, το έτος έναρξης της έρευνας 1986, παρέμειναν 43.984 για τις προοπτικές αναλύσεις. Οι συμμετέχοντες με επιβεβαιωμένη διάγνωση ουρικής αρθρίτιδας εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο για μετέπειτα εμφάνιση λίθων στα νεφρά με βάση την προσαρμοσμένη ηλικία και τα πολυπαραγοντικά προσαρμοσμένα μοντέλα, σε σύγκριση με εκείνους που δε νοσούσαν από ουρική αρθρίτιδα. Αντίστοιχα, δεν υπήρξε συσχέτιση ανάμεσα στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας μετά από διαγνωσμένη πρωτοπαθή ουρολιθίαση, ακόμα και μετά από την προσαρμογή της ηλικίας και των πολυπαραγοντικά προσαρμοσμένων μοντέλων (Kramer et al, 2003).

Τέλος, όταν αποκλείστηκαν από τη μελέτη και τα τελευταία τρία άτομα που διαγνώστηκαν ταυτόχρονα με ουρική αρθρίτιδα και νεφρολιθίαση, η συσχέτιση ανάμεσα στην εμφάνιση νεφρολιθίασης μετά από διαγνωσμένη πρωτοπαθή ουρική αρθρίτιδα είχε μη στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα. Ομοίως, τα αποτελέσματα δεν εμφάνισαν σημαντική συσχέτιση ούτε και στη σχέση της ουρικής αρθρίτιδας μετά από πρωτοπαθή ουρολιθίαση. (Kramer et al, 2003).

3.2.6 Μεταμόσχευση Νεφρού

Ο αριθμός των ασθενών που πάσχουν από τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια αυξάνεται ραγδαία τα τελευταία χρόνια. Χαρακτηριστικά, ο ρυθμός αύξησης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής αποτελεί 7% έως 8% ανά έτος (Renal Data System,

1998). Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την θεραπεία επιλογής για τους περισσότερους ασθενείς. Ωστόσο, ο αριθμός των νεφρών που προσφέρονται προς μεταμόσχευση είναι περιορισμένος (Hariharan et al, 1997).

Από το 1988, υπήρξε μια αυξανόμενη απόκλιση μεταξύ του αριθμού των μεταμοσχεύσεων που εκτελούνται και των ασθενών που αναμένουν προς μεταμόσχευση, γεγονός που κάνει πλέον ξεκάθαρη την ανάγκη για μεγαλύτερη προσοχή στη διατήρηση και επιβίωση του μοσχεύματος (Hariharan et al, 1997), ενώ τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης του νεφρού έχουν βελτιωθεί σημαντικά κατά τα τελευταία 15 χρόνια. Επιπλέον, η εισαγωγή της κυκλοσπορίνης για την πρόληψη της οξείας και χρόνιας απόρριψης στις αρχές του 1980 και την εισαγωγή του muromonab-CD3 (OKT3 μονοκλωνικά αντισώματα) για τη θεραπεία της οξείας απόρριψης στις αρχές του 1980, έχουν αυξήσει το ποσοστό επιβίωσης του μοσχεύματος κατά ένα έτος (Merion et al, 1984; Ortho Multicenter Transplant Study Group, 1985). Τα τελευταία χρόνια, η χρήση των νεότερων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, όπως mycophenolate mofetil και tacrolimus έχουν συσχετιστεί με περαιτέρω μείωση στη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων οξείας απόρριψης (Sollinger, 1995; Pirsch et al, 1997). Ωστόσο, δεν υπήρξε αισθητή βελτίωση στη μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος (Thiel et al, 1994). Η αποτυχία μακροχρόνιου μοσχεύματος οφείλεται συνήθως σε θάνατο με ένα λειτουργικό μόσχευμα, χρόνια απόρριψη ή υποτροπή της νόσου των νεφρών. Η κυκλοσπορίνη έχει νευροτοξική δράση και έχει θεωρηθεί ότι επιδεινώνει την αποτυχία του μοσχεύματος (Valente et al, 1997).

Από όλες αυτές τις αιτίες μακροχρόνιας απόρριψης του μοσχεύματος, πιο σημαντική και δυνητικά θεραπεύσιμη αποτελεί η χρόνια απόρριψη (Jindal & Harihanan, 1999). Η υπερουριχαιμία και η ουρική αρθρίτιδα αποτελούν συχνά προβλήματα υγείας για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, ενώ η συχνότητα εμφάνισης αποτελεί 2% έως 13% (Clive, 2000; West et al, 1987; Edvardson et al, 1995; Lin et al, 1989; Hmida et al, 1995). Η υπερουριχαιμία ωστόσο αποτελεί ακόμα πιο συχνό φαινόμενο (Lin et al, 1989; Ahn et al, 1992; Delaney et al, 1992; Hmida et al, 1995). Η χαρακτηριστική αυτή συσχέτιση βασίζεται σε δυο βασικούς λόγους. Πρώτον, η πάθηση της ουρικής αρθρίτιδας αποτελεί μια ασθένεια-αναπηρία, που μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα του κάθε ασθενή, του οποίου η θεραπεία-αποκατάσταση αποτελεί ιδιαίτερα δύσκολη και μακροχρόνια. Δεύτερον, η θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας σε ασθενείς που έχουν δεχθεί μόσχευμα νεφρού θέτει πιο πιθανές παγίδες από ότι στον γενικό πληθυσμό (Eberhand, 2000).

Οι συνεισφερόμενοι παράγοντες για την ανάπτυξη της υπερουριχαιμίας περιλαμβάνουν μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και κυρίως της κυκλοσπορίνης Α και των θεραπειών με διουρητικά (Edvardson et al, 1995; Lin et al, 1989). Ωστόσο, δεν αποτελεί ξεκάθαρο κατά πόσο η υπερουριχαιμία ανεξάρτητα ή οι συνέπειες των φαρμάκων προκαλούν περιστατικά αγγειακά και μειώνουν τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς μεταμοσχευμένους και μη (Johnson et al, 1999; Mazzali et al, 2001). Η θεραπεία μείωσης του ουρικού οξέος σε ασθενείς που έχουν κάνει μεταμόσχευση νεφρού, μπορεί να προκαλέσει περισσότερες παρενέργειες από ότι φυσιολογικά στον γενικό πληθυσμό. Για παράδειγμα, η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα ορισμένων φαρμάκων, όπως της προβενεσίδης, της σουλφινοπυραζόνης, ενώ ταυτόχρονη χορήγηση αζαθειοπρίνης με αλλοπουρινόλη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης σοβαρής τοξικότητας του μυελού των οστών (Cummings et al, 1996).

Το ουρικό οξύ ασκεί αρνητικές επιπτώσεις στους νεφρούς μέσω δυο κυρίων μηχανισμών. Πρώτον, η υπερουριχαιμία προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και φλεγμονή. Το οξύ έχει τη δυνατότητα να αυξάνει τη μονοκύτταρη χημειοπροσλαμβάνουσα πρωτεΐνη (MCP-1) στα καλλιεργημένα λεία μυϊκά αγγειακά κύτταρα, καθώς και τα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς σωληναρίων του ανθρώπινου οργανισμού (Kanellis et al, 2003; Cirillo et al, 2006). Η MCP-1 αναγνωρίζεται ως μια από τα βασικές χημειοκίνες σε παθήσεις όπως η αθηροσκλήρωση και η χρόνια νεφρική νόσος. Δεύτερον, η υπερουριχαιμία διεγείρει την αιμοδυναμική του σπειράματος. Η αγγειοσύσπαση του φλοιού των νεφρών και η αυξημένη έκκριση ρενίνης παρατηρήθηκαν σε δοκιμές που έγιναν σε αρουραίους (Nakagawa et al, 2003).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της υπερουριχαιμίας ή της ουρικής αρθρίτιδας σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού:

- Έναρξη της νόσου μέσα σε λίγους μήνες από την μεταμόσχευση ή μετά από μια χρονική περίοδο
- Πάντοτε προηγείται μια περίοδος υπερουριχαιμίας
- Έντονες φλεγμονώδεις εκδηλώσεις, ικανές για αύξηση της ανησυχίας σχετικά με την πιθανότητα σηπτικής αρθρίτιδας
- Μονοαρθρικές ή ολιγοαρθρικές εκδηλώσεις με θερμές, ευαίσθητες αρθρώσεις
- Πυρετός, ρίγη και λευκοκυττάρωση αποτελούν τα χαρακτηριστικά ιδιαίτερα έντονων-δραματικών επιθέσεων

- Σε λήπτες μοσχεύματος εμφανίζεται στο πρώτο μεταφαλαγγικό, τους καρπούς, τα γόνατα και τους αγκώνες
- Η παρουσία τοφών μπορεί να απλοποιήσει την διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας (Daniels & Friedman, 1993; Cohen, 1994; Cohen, 1995; Baethge et al, 1993; Peeters & Sennesael, 1998)

Οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερες διαφορές στις κλινικές εκδηλώσεις των συμπτωμάτων. Η ανοσοκατασταλτική αγωγή που χρειάζεται να παίρνουν δεν επηρεάζει τα συμπτώματα της ουρικής αρθρίτιδας. Για την αντιμετώπιση της οξείας κρίσης η κολχικίνη είναι η πιο αποτελεσματική λύση. Ωστόσο, σοβαρή της παρενέργεια σε άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία αποτελεί μια ποικιλία νευροπαθειών με αύξηση της κρεατινικής κινάσης και μυϊκή αδυναμία. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη είναι η εναλλακτική λύση αλλά χρειάζεται μεγάλη προσοχή στις δόσεις λόγω της νεφροτοξικότητας που εμφανίζουν. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθούν και κορτικοστεροειδή (Clive, 2000). Μετά το πέρασμα της οξείας φάσης στα πλαίσια της υποουριχαιμικής αγωγής, λύση αποτελεί η χορήγηση ουρικοζουρικών φαρμάκων είτε αναστολέων της ξανθίνης της οξειδάσης (Perez-Ruiz, 2003; Clive, 2000). Λίγες είναι οι μελέτες που ασχολήθηκαν με την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων για τη μείωση του ουρικού οξέος σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, ενώ οι υπάρχουσες περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών και ο χρόνος παρακολούθησης ήταν σύντομος (Flury et al, 1977; Imanishi et al, 1990; Zurcher et al, 1994; Marcen et al, 1995).

Σε μια πρόσφατη μελέτη εξετάστηκαν οι επιπτώσεις της αλλοπουρινόλης και της benziodarone σε μια ομάδα ασθενών που έχουν κάνει μεταμόσχευση νεφρού. Εξετάστηκαν τα αρχεία από 1328 ασθενείς. Η επιλογή τους έγινε με συγκεκριμένα κριτήρια, στα οποία περιλαμβάνονταν η λειτουργία του μοσχεύματος, υπερουριχαιμία για 12 μήνες ή ουρική αρθρίτιδα και οι ασθενείς έπρεπε να έχουν κάνει θεραπεία για την μείωση του ουρικού οξέος για τουλάχιστον 1 έτος και να έχουν τουλάχιστον δύο μετρήσεις ελέγχου του ουρικού οξέος μετά την έναρξη της θεραπείας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και τα δύο φάρμακα ήταν αποτελεσματικά για τον έλεγχο της υπερουριχαιμίας. Ωστόσο, η benziodarone προκαλούσε μεγαλύτερη μείωση του ουρικού οξέος ειδικά όταν χορηγείτε στη μέση δόση των 75mg/ημέρα και μάλιστα αποφεύγονταν και ο κίνδυνος αλληλεπιδράσεων μεταξύ της αλλοπουρινόλης και της αζαθειοπρίνης (Perez-Ruiz et al, 2003). Η αλλοπουρινόλη επιβραδύνει τον μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης και σε περίπτωση χορήγησης της η δόση της αζαθειοπρίνης πρέπει να μειωθεί από 25-50% ώστε να αποφευχθεί σοβαρή μυελοκαταστολή και θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε αυτό. Σε

διαφορετική περίπτωση η αζαθειοπρίνη μπορεί να αντικατασταθεί απλά από μυκοφαινολικό οξύ. Σε περιπτώσεις σοβαρής δυσλειτουργίας του μοσχεύματος, όταν δηλαδή η νεφρική κάθαρση είναι κάτω από 30ml/min, τα ουρικοζουρικά φάρμακα δε συστήνονται. Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς θα πρέπει να μετράται η αποβολή ουρικού οξέος από τα ούρα και να γίνεται περιοδικός υπερηχογραφικός έλεγχος (Clive, 2000). Σε ασθενείς που παρά την εφαρμογή όλων των παραπάνω μέτρων εξακολουθούν να εμφανίζουν υποτροπιάζουσες κρίσεις, μπορεί να χρειαστεί ακόμα και διακοπή της κυκλοσπορίνης (Αδαμίδης και Αποστόλου, 2009).

Λίγες ήταν οι έρευνες που εξέτασαν τη σχέση του ουρικού οξέος με τη λειτουργία του μοσχεύματος σε ασθενείς που έλαβαν μόσχευμα νεφρού. Στην πιο πρόσφατη μελέτη που διερεύνησε τη σχέση αυτή συμπεριλαμβάνονταν 90 άτομα που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού με μέση ηλικία τα 51 έτη και μέση διάρκεια μεταμόσχευσης τα 7 χρόνια. Η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας έγινε με εξίσωση και η παρακολούθηση των ασθενών κράτησε 2 χρόνια. Κατά την έναρξη το 70% των ασθενών είχαν υπερουριχαιμία ενώ μετά τα 2,2 χρόνια παρακολούθησης το ποσοστό αυτό αυξήθηκε στο 80%. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπήρχε σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ του ουρικού οξέος αναφοράς και τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και αυτή παρέμεινε αμετάβλητη ακόμα και μετά την προσαρμογή για την αρχική τιμή του ουρικού οξέος. Παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος ορού σχετίζονται ανεξάρτητα με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, δεν υπήρξε καμία συσχέτιση των συγκεντρώσεων του ουρικού οξέος και της μεταβολής του ρυθμού σπειραματικής διήθησης με την πάροδο του χρόνου. Πρέπει να αναγνωριστεί ωστόσο ότι η έρευνα αυτή περιελάμβανε μικρό μέγεθος δείγματος, η διάρκεια παρακολούθησης ήταν πολύ σύντομη και πιθανόν υπήρχε η τάση αποκλεισμού των ασθενών που δεν είχαν ολοκληρώσει την μελέτη (10%). Αναστολείς της καλσιφερίνης όπως η κυκλοσπορίνη και η τακρόλιμους τα οποία χρησιμοποιούνται μετά την μεταμόσχευση νεφρού, είναι γνωστα για την νεφροτοξικότητα που προκαλούν και οδηγούν σε κάποιες περιπτώσεις και σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας του μοσχεύματος. Στην μελέτη αυτή γινόταν μέτρηση των επιπέδων των φαρμάκων αυτών. Φάνηκε ότι αν και το ουρικό οξύ αυξήθηκε με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία, ενώ δεν υπήρχε συσχέτιση ανάμεσα στο ουρικό οξύ και τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (Armstrong et al, 2005).

Επειδή η πρόγνωση για τους λήπτες νεφρού επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, μια ομάδα ερευνητών θέλησε να εξετάσει την επίδραση της υπερουριχαιμίας και της υπεργλυκαιμίας στη λειτουργία του μοσχεύματος. Στην έρευνα συμμετείχαν 350 λήπτες

νεφρού που είχαν υποστεί μέχρι το 1990 375 μεταμοσχεύσεις νεφρού. Είχε γίνει καλή αντιστοίχιση της ηλικίας και του φύλου του λήπτη και δότη, νεφρολογικές ασθένειες, τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, την ταξινόμηση του HLA αντιγόνου και η διάρκεια της ισχαιμίας μεταμόσχευσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της υπερουριχαιμίας και της επιβίωσης του μοσχεύματος. Η επιβίωση του μοσχεύματος μετά 2, 4 και 5 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση νεφρού σε υπερουριχαιμικούς ασθενείς ήταν 92,2, 70,6 και 68,8% συγκριτικά με λήπτες που είχαν φυσιολογικά επίπεδα που ήταν αντίστοιχα 98,1, 85,6 και 83,3%. Η κυκλοσπορίνη συνέβαλλε στην αύξηση του ουρικού οξέος αλλά καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν επιτεύχθηκε μεταξύ τους. Έτσι η ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η υπερουριχαιμία φαίνεται να συμβάλλει στην μείωση της επιβίωσης του μοσχεύματος (Gerhardt et al, 1999).

Σε μια παλαιότερη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη συμπεριλήφθησαν 246 αποδέκτες νεφρικών μοσχευμάτων. Η μια ομάδα αποτελούνταν από 131 άτομα και λάμβανε για θεραπεία κυκλοσπορίνη και πρεδνιζόνη, ενώ η δεύτερη αποτελούνταν από 115 άτομα που λάμβαναν αζαθειοπρίνη, πρεδνιζόνη και αντιλεμφοκυτταρικές σφαιρίνες. Το 80% των ασθενών που έλαβαν κυκλοσπορίνη και πρεδνιζόνη εμφάνισαν υπερουριχαιμία (ουρικό οξύ >8mg/dl) και το 10% ήταν σοβαρά υπερουριχαιμικοί (ουρικό οξύ ορού >14mg/dl). Αντίθετα υπερουριχαιμία εμφανίστηκε στο 55% των ασθενών που έλαβαν για θεραπεία αζαθειοπρίνη, πρεδνιζόνη και αντιλεμφοκυτταρικές σφαιρίνες. Παρά την συχνή εμφάνιση της υπερουριχαιμίας η κλινική εμφάνιση της ουρικής αρθρίτιδας ήταν σπάνια. Η νόσος έκανε την εμφάνιση της μόνο σε 6 ασθενείς από την ομάδα που λάμβαναν κυκλοσπορίνη και πρεδνιζόνη. Ούτε η σοβαρή υπερουριχαιμία ούτε η θεραπεία με διουρητικά συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της ουρικής αρθρίτιδας. Δεν παρέχονταν πληροφορίες για την συσχέτιση του ουρικού οξέος και των επιπέδων της κυκλοσπορίνης παρά το γεγονός ότι όσα άτομα εμφάνισαν ουρική αρθρίτιδα ήταν υπό την ίδια φαρμακευτική αγωγή. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η διάρκεια παρακολούθησης ήταν σύντομη και η ομάδα των ασθενών ήταν μικρή (Gores et al, 1988).

Πολλοί έχουν ενοχοποιήσει την κυκλοσπορίνη για την αύξηση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Μια αναδρομική μελέτη εξέτασε αν η κυκλοσπορίνη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για νέα εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας μετά την μεταμόσχευση. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κυκλοσπορίνη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για νέα εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας. Η συχνότητα νέων επιθέσεων ουρικής αρθρίτιδας φαίνεται να αυξάνεται ακόμα και όταν η χρήση της κυκλοσπορίνης μειώνεται, ενώ οι νέες επιθέσεις ουρικής

αρθρίτιδας αποτελούσαν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για θάνατο και απώλεια του μοσχεύματος σε αυτόν τον πληθυσμό (Abbott et al, 2005).

3.2.7.Συμπέρασμα

Με βάση λοιπόν, τα όσα προαναφέρθηκαν η υπερουριχαιμία και η ουρική αρθρίτιδα συσχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με τις νεφρικές παθήσεις. Χαρακτηριστικά, η οξεία ουρική νεφροπάθεια συσχετίζεται έμμεσα μόνο με την υπερουριχαιμία σε ασθενείς με νεοπλασματικές νόσους του αιμοποιητικού συστήματος, λόγω λύσης όγκων μετά από χημειοθεραπεία ή αυτόματα. Όμως, δεν υπάρχει καμία είδους συσχέτιση ανάμεσα στην ουρική αρθρίτιδα και την οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Οι λίθοι ουρικού οξέος, ένα αρκετά συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα, μπορούν με την σειρά τους να ευθύνονται άμεσα για την εμφάνιση νεφρολιθίασης. Από τα στοιχεία που έχουν προκύψει από τις έρευνες μέχρι και σήμερα, υπάρχει μια ασάφεια για το κατά πόσο άτομα με λίθους στους νεφρούς μπορούν να εμφανίζουν πιθανή υψηλή συχνότητα περιστατικών ουρικής αρθρίτιδας.

Επιπλέον, όχι πολύ μεγάλος αριθμός ερευνών υποστηρίζουν τον επιδημιολογικό ρόλο της υπερουριχαιμίας στην εμφάνιση και την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου, χωρίς όμως να μπορεί να οδηγείται σε ένα ασφαλές και καταλυτικό συμπέρασμα. Ενώ, φαίνεται ότι η επιστημονική κοινότητα ολοένα και περισσότερο απομακρύνεται από την παραδοχή ότι η υπερουριχαιμία αποτελεί απλά έναν δείκτη της νεφρικής δυσλειτουργίας λόγω μειωμένης νεφρικής απέκκρισης ουρικού οξέος. Τέλος και η μεταμόσχευση νεφρού συσχετίζεται άμεσα με την υπερουριχαιμία και την ουρική αρθρίτιδα. Η μεταμόσχευση νεφρού καθιστά εύάλωτο τον ασθενή σε παθήσεις όπως την υπερουριχαιμία και την ουρική αρθρίτιδα, ενώ η θεραπεία σε τέτοιους ασθενείς ίσως εγκυμονεί περισσότερες παγίδες σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Παρόλα αυτά, αποτελεί θέμα αμφιλεγόμενο, κατά πόσο η υπερουριχαιμία, ανεξάρτητα ή σαν συνέπεια της λήψης φαρμάκων, μπορεί να προκαλέσει μείωση της λειτουργίας του μοσχεύματος στους λήπτες.

3.3 Μεταβολικό Σύνδρομο & Ουρική Αρθρίτιδα

3.3.1 Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, ήταν αρκετές οι μελέτες που έδειξαν μια στενή σχέση μεταξύ της υπερουριχαιμίας και του μεταβολικού συνδρόμου σε ενήλικες (Lee J et al, 1995;

Ishizaka N et al, 2005; Nakagawa T et al, 2006; Kawamoto R et al, 2006; Choi HK) αλλά και σε παιδιά. (Molnar D et al, 2004; Invitti C et al, 2006). Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου είναι εξαιρετικά υψηλός μεταξύ των ασθενών με ουρική αρθρίτιδα, ενώ κυμαίνεται από 30.1 έως 82% (Yoo et al, 2009; Vazquez-Mellado et al, 2004; Rho et al, 2005; Chen et al, 2007; Choi et al, 2007; Inokuchi et al, 2010; Kuo et al, 2010). Επιπλέον, μια πρόσφατη σειρά περιστατικών ανέφερε ότι η επικράτηση του μεταβολικού συνδρόμου ήταν υψηλή μεταξύ των ασθενών με ουρική αρθρίτιδα (82% σε άνδρες του Μεξικού) (Vazquez-Mellado et al, 2004) και 44% σε άνδρες Κορεάτες (Rho et al, 2005), σε σύγκριση με το 5% στο γενικό πληθυσμό της Κορέας (Lee et al, 2004).

Η ουρική αρθρίτιδα φαίνεται να σχετίζεται επίσης με όλες τις αιτίες για θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο, ανεξάρτητα από το μεταβολικό σύνδρομο (Kuo et al, 2010; Abbott et al, 1988; Krishnan et al, 2006; Choi et al, 2007). Ως εκ τούτου, το Ευρωπαϊκό ρευματολογικό συνέδριο και η Βρετανική Ρευματολογική Εταιρεία (BSR) συνιστούν τον έλεγχο και τη θεραπεία των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα (Zhang et al, 2006; Jordan et al, 2007). Ωστόσο, φαίνεται ότι ο έλεγχος των συνοδών νοσημάτων και η διαχείριση της ουρικής αρθρίτιδας είναι μη ικανοποιητική (Roddy et al, 2010; Pascual et al, 2007).

Η σχέση μεταξύ της ουρικής αρθρίτιδας και του μεταβολικού συνδρόμου στηρίχθηκε στη στενή σχέση μεταξύ της υπερουριχαιμίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη (Choi et al, 2005; Emmerson, 1998; Rathmann et al, 1998; Facchini et al, 1991). Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι γνωστή ως συχνή αιτία των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου, συμπεριλαμβανομένης της υπερλιπιδαιμίας και της υπέρτασης, η οποία συμβάλλει στην υπερουριχαιμία, αναστέλλοντας τη νεφρική κάθαρση του ουρικού οξέος (Facchini et al, 1991) και την αύξηση της παραγωγής του ουρικού οξέος (Yoo et al, 2009). Ακόμα, τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος αναγνωρίζονται ως κοινό χαρακτηριστικό ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο (Emmerson, 1998; Facchini et al, 1991). Αυξημένα επίπεδα του οξέος στον ορό συνήθως εμφανίζονται παράλληλα με μεμονωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως υπερτριγλυκεριδαιμία (Conen et al, 2004; Nakanishi et al, 1999; Bonora et al, 1996), υπέρταση (Selby et al, 1990; Kanellis et al, 2005), παχυσαρκία (Conen et al, 2004; Lee et al, 1995) και υπεργλυκαιμία (Golembiewska et al, 2005; Facchini et al, 1991; Cook et al, 1986), το γνωστό σύμπλεγμα που χαρακτηρίζεται ως μεταβολικό σύνδρομο.

Οι μη φυσιολογικές τιμές τριγλυκεριδίων φαίνεται να έχουν μια ισχυρότερη συσχέτιση με την αύξηση του ουρικού οξέος στον ορό, από ότι όλα τα άλλα

χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου (Conen et al, 2004; Nakanishi et al, 1999; Bonora et al, 1996). Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι τα τριγλυκερίδια συσχετίζονται ανεξάρτητα με τα επίπεδα του ουρικού οξέος. Ο μηχανισμός που ευθύνεται για την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τριγλυκεριδίων και της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος δεν έχει διευκρινιστεί. Επιπλέον και οι μη φυσιολογικές τιμές της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL-χοληστερόλης) φαίνεται να συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό (Agamah et al, 1991; Woo et al, 1994). Η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέεται και αυτή με υψηλότερες τιμές τριγλυκεριδίων (Laws et al, 1992), περιμέτρου μέσης (Kuo et al, 2002; Hwu et al, 2003) και χαμηλότερα επίπεδα λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL-χοληστερόλης). (Laws et al, 1992).

Προηγούμενες μελέτες έχουν σημειώσει σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των συγκεντρώσεων του ουρικού οξέος και διαφόρων σωματομετρικών χαρακτηριστικών σε παιδιά και εφήβους (Oyama et al, 2006; Gillum, 1987; Chang et al, 1995). Επιπλέον, φαίνεται να υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων του ουρικού οξέος και την ανάπτυξη υπέρτασης στην παιδική ηλικία. (Alper et al, 2005; Feig, 2005)

3.3.2. Ιστορική αναδρομή

Η σημασία της υπερουριχαιμίας και το φαινόμενο της ομαδοποίησης του μεταβολικού συνδρόμου περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Kylin το 1923, όταν περιέγραψε την ομαδοποίηση των τριών κλινικών συμπτωμάτων της υπέρτασης, της υπεργλυκαιμίας και υπερουριχαιμίας (Kylin, 1923), ενώ το 1988, ο Reaven περιέγραψε το σημαντικό ρόλο της αντίστασης στην ινσουλίνη, στη δημιουργική διάλεξη του Banting όπου γινόταν η περιγραφή του σύνδρομου X, το οποίο έχει γίνει πλέον γνωστό ως μεταβολικό σύνδρομο (MS) ή σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη (IRS) (Reaven, 1988).

Επτά δεκαετίες μετά το φαινόμενο της ομαδοποίησης, ο Kylin (1993) και οι συνεργάτες του πρότειναν να προστεθεί και η υπερουριχαιμία στο σύμπλεγμα των μεταβολικών και αιμοδυναμικών διαταραχών που συνδέονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη / ή υπερινσουλιναιμία του συνδρόμου X (Zavaroni et al, 1993).

3.3.3. Μεταβολικό σύνδρομο

Ως μεταβολικό σύνδρομο ορίζεται η συνάθροιση αλληλο-συσχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου μεταβολικής προέλευσης (μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου) που προωθούν άμεσα την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακών νοσημάτων (CVD) (Grundy et al, 2005), ενώ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για κάθε αιτία θνησιμότητας (Hui

et al, 2010). Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζουν περίπου πέντε και δύο φορές αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακή νόσο, αντίστοιχα (Grundy et al, 2005). Επιπλέον, το σύνδρομο αυτό έχει επίσης συνδεθεί με την παχυσαρκία και τον καθιστικό τρόπο ζωής, δύο τροποποιήσιμους παράγοντες (Sarrafzadegan et al, 2008). Επιπλέον, πολλές άλλες ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων και της ινωδόλυσης, της θρόμβωσης, της φλεγμονής και της λειτουργίας του ενδοθηλίου, είναι άμεσα και στενά συνδεδεμένα με το σύνδρομο. (Earl S et al, 2007)

Τα κριτήρια NCEP / ATP III για τον καθορισμό του μεταβολικού συνδρόμου αποτελούν (Ford et al, 2005; National Institutes of Health, 2001):

- κοιλιακή παχυσαρκία (περίμετρος μέσης 102 cm στους άνδρες και 88 cm στις γυναίκες),
- υπερτριγλυκεριδαιμία (150 mg / dl ή 1,69 mmoles / l),
- χαμηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL-χοληστερόλη 40 mg / dl ή 1,04 mmoles / λίτρο στους άνδρες και 50 mg / dl ή 1,29 mmoles / λίτρο σε γυναίκες),
- υψηλή αρτηριακή πίεση (130/85 mm Hg),
- υψηλή γλυκόζη νηστείας (110 mg / dl ή 6,1 mmoles / l). Ωστόσο, τα αρχικά NCEP / ATP III κριτήρια έχουν αναθεωρηθεί πρόσφατα και απαιτούν πλέον χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (δηλαδή, 100 mg / dl ή 5,6 mmoles / λίτρο) (Grundy et al, 2005; Grundy et al, 2004)

Τα άτομα με 3 από τα ακόλουθα κριτήρια ορίζονται να έχουν μεταβολικό σύνδρομο.

3.3.4 Μηχανισμοί Δράσης

Αν και το ουρικό οξύ δεν αποτελεί κριτήριο του μεταβολικού συνδρόμου, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ισχυρή σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος και του μεταβολικού συνδρόμου ή με τις συνιστώσες του, κατά κύριο λόγο σε ενήλικες (Lee et al, 1995; Ishizaka et al, 2005; Nakagawa et al, 2006; Kawamoto et al, 2006; Hayden et al, 2004; Molnar et al, 2004; Invitti et al, 2006). Αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να εξηγήσουν την αύξηση των συγκεντρώσεων του ουρικού οξέος, μεταξύ εκείνων και του μεταβολικού συνδρόμου. Η νεφρική κάθαρση του ουρικού οξέος είναι αντιστρόφως ανάλογη με το βαθμό της αντίστασης στην ινσουλίνη (Facchini F et al, 1991).

Επιπλέον, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις της ινσουλίνης είναι γνωστό ότι μειώνουν την απέκκριση του ουρικού οξέος (Facchini et al, 1991; Ter Maaten et al, 1997; Muscelli

et al, 1996; Dessen et al, 2000). Για παράδειγμα, η εξωγενής χορήγηση της ινσουλίνης μπορεί να μειώσει τη νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος τόσο σε υγιείς όσο και σε υπερτασικούς ασθενείς (Ter Maaten et al, 1997; Muscelli et al, 1996; Emmerson, 1998). Έτσι, η μειωμένη νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος μεταξύ των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να εξηγήσει την αυξημένη συχνότητα υπερουριχαιμίας. Η ινσουλίνη μπορεί να ενισχύσει τη νεφρική επαναρρόφηση του ουρικού οξέος μέσω της διέγερσης του μεταφορέα του ουρικού οξέος URAT1 (Enomoto et al, 2002) ή/και του Na-εξαρτώμενου συνμεταφορέα ανιόντων στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια (Choi HK et al, 1998). Η υπερινσουλιναίμια έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη σωληναριακή επαναρρόφηση του νατρίου, με επακόλουθη δυσλειτουργία στην ικανότητα του νεφρού να απομακρύνει το ουρικό οξύ (Facchini et al, 1991).

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι η συγκέντρωση της λεπτίνης και του ουρικού οξέος τείνουν να αυξάνονται μαζί (Bedir et al, 2003; Fruehwald-Schultes et al, 1999). Με βάση αυτήν τη θεωρία, μερικοί ερευνητές έχουν προτείνει ότι η λεπτίνη μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική επαναρρόφηση (Choi HK et al, 1998). Τέλος, στο σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, η μειωμένη οξειδωτική φωσφορυλίωση μπορεί να αυξήσει τη συστηματική συγκέντρωση της αδενosίνης, αυξάνοντας τα ενδοκυττάρια επίπεδα του συνενζύμου A, εστέρα της μακράς αλύσου λιπαρών οξέων (Choi et al, 2005). Η αυξημένη αδενosίνη, με τη σειρά της, μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική κατακράτηση του νατρίου, του ουρικού οξέος και του νερού (Bakker et al, 2001; Balakrishnan et al, 1996; Balakrishnan et al, 1993; Fransen et al, 1995). Ορισμένοι ερευνητές πιθανολογούν ότι η χρονίως αυξημένη εξωκυττάρια συγκέντρωση της αδενosίνης μπορεί επίσης να συμβάλει στην υπερουριχαιμία, αυξάνοντας την παραγωγή ουρικού οξέος (Bakker et al, 2001).

Τα άτομα με φυσιολογική γλυκόζη αίματος μπορεί να έχουν υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό αν υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη. Από την άλλη, η υπεργλυκαιμία (> 144 mg / dL) με γλυκοζουρία μπορεί να αυξήσει την απέκκριση του ουρικού οξέος (Golembiewska et al, 2005; Cook et al, 1986), με αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος. Από μια μελέτη διαπιστώθηκε επίσης ότι τα άτομα με μη φυσιολογική αρτηριακή πίεση είχαν υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος, το οποίο μπορεί να συμβάλει στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και διαδραματίζοντας έναν αιτιώδη ρόλο στην παθογένεια της υπέρτασης.(Kanellis et al, 2005). Εκτός των άλλων, μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος αποτελούν έναν ισχυρό προγνωστικό δείκτη υπερινσουλιναίμιας (Nakagawa et al, 2005) και πρόσληψης βάρους (Masuo et al, 2003). Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην ιδιότητα να αναστέλλει τη

λειτουργία του ενδοθηλίου, αλλοιώνοντας την παραγωγή νιτρικού οξειδίου (Kanellis et al, 2005; Nakagawa et al, 2006). Έχει αναφερθεί πρόσφατα ότι οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα νεφρολιθίαση από ουρικό οξύ εμφανίζουν κλινικές και μεταβολικές ανωμαλίες συμβατές με το μεταβολικό σύνδρομο (Sakhaee et al, 2002; Pak et al, 2001).

Οι λίθοι από ουρικό οξύ διαμορφώνονται συνήθως σε pH ούρων κάτω του 5.5. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη συγκέντρωση και μειωμένη διαλυτότητά του, σχηματίζοντας σωματίδια ουρικού οξέος (pKa 5.5), τα οποία προωθούν άμεσα το σχηματισμό λίθων από ουρικό οξύ (Pak et al, 2001; Sakhaee et al, 1983; Coe et al, 1980; Pak et al, 1976). Ωστόσο, η ινσουλίνη έχει αποδειχθεί ότι έχει αντινατριουρητική δράση (Secchi et al, 1999; Gesek et al, 1991 Defronzo et al, 1975; Defronzo, 1981) και διεγείρει τη μεταφορά του Na^+ στους νεφρούς εργαστηριακά (Baum, 1987; Klisic et al, 2002) και του αμμωνίου που παράγεται από την L-γλουταμίνη σε ασθενείς στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια Krivosikova et al, 1998; Chobanian, 1987).

Μελέτες έχουν δείξει ότι παρά τη φυσιολογική ουρικοζουρία, οι ασθενείς με αδικαιολόγητα χαμηλό pH στα ούρα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη λίθων ουρικού οξέος ή μικτών λίθων οξαλικού ασβεστίου και ουρικού οξέος στους νεφρούς. Αυτοί οι ασθενείς συνήθως έχουν σταθερά χαμηλό pH στα ούρα (κάτω από 5.5), φαινομενικά ως συνέπεια της μειωμένης απέκκρισης αμμωνίου (Sakhaee et al, 2002). Επιπλέον, τείνουν να παρουσιάζουν υπερβολικά χαμηλό pH ούρων, ακόμη και για το βαθμό της αντίστασης στην ινσουλίνη. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ευρήματα σχετικά με τις επιπτώσεις της οξείας υπερινσουλιναϊμίας στις μεταβλητές ούρων κατά τη διάρκεια της τεχνικής της ευγλυκαιμικής υπερινσουλιναϊμικής «καθήλωσης». Οξείες νεφρικές επιδράσεις της ινσουλίνης περιλαμβάνουν την καταστολή της νεφρικής απελευθέρωσης της γλυκόζης και τη διέγερση της πρόσληψης γλυκόζης (Cersosimo et al, 1999; Cersosimo et al, 1994; Meyer et al, 1998), αλλαγές στο ρυθμό διήθησης (Ter Maaten et al, 1998; Termaaten et al, 2001; Pelikanova et al, 1996; Luksch et al, 2001) και της έκκρισης του νατρίου (Secchi et al, 1999; Gesek et al, 1991; Defronzo et al, 1975)

3.3.5 Μεταβολικό Σύνδρομο & Ουρικό Οξύ

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στόχος ήταν να προσδιοριστεί η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα, καθώς και να εξεταστεί η συσχέτιση μεταξύ των δυο καταστάσεων, σε ένα εθνικά αντιπροσωπευτικό δείγμα Αμερικανών ενηλίκων. Χρησιμοποιώντας στοιχεία από 8.807 συμμετέχοντες ηλικίας άνω των 20 ετών προσδιορίστηκε από την τρίτη Εθνική Έρευνα Εξέτασης της Υγείας και της

Διατροφής στις Η.Π.Α (1988-1994), ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ ατόμων με ουρική αρθρίτιδα και ποσοτικά το μέγεθος της σχέσης μεταξύ δυο καταστάσεων. Τα κριτήρια για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου χρησιμοποιήθηκαν τόσο από το αναθεωρημένο, αλλά και από το πρωτότυπο Εθνικό πρόγραμμα για την εκπαίδευση στην χοληστερίνη (NCEP / ATP III) ομάδα III θεραπείας ενηλίκων - ATP III ((NCEP, 2002;Choi et al, 2007)

Η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου (σύμφωνα με τα αναθεωρημένα NCEP / ATP III κριτήρια) ήταν 62.8% μεταξύ των ατόμων με ουρική αρθρίτιδα και 25.4% μεταξύ των ατόμων χωρίς ουρική αρθρίτιδα, χρησιμοποιώντας δεδομένα από την απογραφή του 2002, 3.5 εκατομμύρια ενηλίκων στις ΗΠΑ με ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας είχαν μεταβολικό σύνδρομο. Σε αυτό το εθνικά αντιπροσωπευτικό δείγμα των ανδρών και των γυναικών, διαπιστώθηκε ότι το 60% των ενηλίκων στις ΗΠΑ με ουρική αρθρίτιδα είχαν μεταβολικό σύνδρομο. Σε σύγκριση με ενήλικες χωρίς ουρική αρθρίτιδα, ο επιπολασμός ήταν σχεδόν 3 φορές υψηλότερος μεταξύ των ατόμων με ουρική αρθρίτιδα. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου είναι πολύ υψηλός μεταξύ των ατόμων με ουρική αρθρίτιδα (Choi et al, 2007).

Μάλιστα, η επικράτηση του είναι σημαντικά υψηλότερη από ότι μεταξύ των ατόμων που υπέστησαν έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο (41-44%), στην ίδια μελέτη NHANES (Ninomiya et al,2004). Η επικράτηση των επιμέρους μεταβολικών διαταραχών ήταν υψηλότερη μεταξύ των ατόμων με ουρική αρθρίτιδα και η σχέση αυτή συνέχισε να υπάρχει στις διάφορες υποομάδες με στρωματοποιημένο δείκτη μάζας σώματος, υπέρτασης και διαβήτη. Παρά το γεγονός ότι αυτές οι ενώσεις υπάρχουν η παρούσα πληθυσμιακή μελέτη είναι η πρώτη που έδειξε την ισχυρή ένωση και ποσοτικοποίησε τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ των ατόμων με ουρική αρθρίτιδα (Choi et al, 2007). Λαμβάνοντας υπόψη τις σοβαρές επιπλοκές που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο, η συνοσηρότητα θα πρέπει να αναγνωριστεί και να ληφθεί υπόψη κατά τη μακροχρόνια θεραπεία και τη συνολική υγεία των ατόμων με ουρική αρθρίτιδα (Rathmann et al, 1998). Προηγούμενες μελέτες επίσης έδειξαν μια στενή σχέση μεταξύ της υπερουριχαιμίας και του συνδρόμου της αντίστασης στην ινσουλίνη (Emmerson et al, 1998; Lee et al, 1995)

Μια άλλη μελέτη εκπονήθηκε με στόχο την εκτίμηση της πιθανής επικράτησης του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και τη σύγκρισή της με προηγούμενες μελέτες που διεξήχθησαν στο γενικό πληθυσμό. Η συγκεκριμένη μελέτη ήταν ασθενών-μαρτύρων και διενεργήθηκε σε τέσσερα ινστιτούτα της Κορέας. Ένα

σύνολο 168 ασθενών με ουρική αρθρίτιδα επιλέχθηκαν και ελέγχθηκαν για την παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με το ATP III κριτήρια (NCEP, 2002). Το μεταβολικό σύνδρομο οριζόταν όταν οι ασθενείς είχαν ≥ 3 από τις παρακάτω παραμέτρους: περίμετρο μέσης > 102 cm για άνδρες ή > 88 cm για τις γυναίκες, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ορού ≥ 150 mg / dL, τα επίπεδα χοληστερόλης HDL < 40 mg / dL για τους άνδρες ή < 50 mg / dL, για τις γυναίκες, η συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 130 mmHg ή η διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 85 mmHg και σε περίοδο νηστείας γλυκόζης αίματος ≥ 110 mg / dL. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή ουρική αρθρίτιδα, όπως ορίζεται από τα κριτήρια του Αμερικάνικου Κολεγίου Ρευματολογίας η ταξινόμηση της οξείας ουρικής αρθρίτιδας, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, ενώ οι ασθενείς με δευτερογενή ουρική αρθρίτιδα αποκλείστηκαν (π.χ. εξαιτίας την συνήθους φαρμακευτικής αγωγής τους ή της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας που εμφάνιζαν) (Rho et al, 2005).

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου αξιολογήθηκε και συγκρίθηκε με τον επιπολασμό παλαιότερων μαρτύρων από παλαιότερες μελέτες που έχουν γίνει στο γενικό πληθυσμό της Κορέας, ο οποίος ήταν και αυτός προσαρμοσμένος για την ηλικία χρησιμοποιώντας επιδημιολογικές μεθόδους. Για να διευκρινιστούν οι παράγοντες της ουρικής αρθρίτιδας που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο, έγινε μια πολυπαραγοντική ανάλυση. Ο προσαρμοσμένος για την ηλικία επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα ήταν 43.6%, σημαντικά υψηλότερος από εκείνο του πληθυσμού ελέγχου της Κορέας (5.2%) των προηγούμενων μελετών (Rho et al, 2005).

Οι ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα είχαν περισσότερα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου από ότι ο πληθυσμός ελέγχου. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος και η λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας ήταν οι μεταβλητές που συνδέθηκαν περισσότερο με την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου στην ουρική αρθρίτιδα, ενώ η κατανάλωση αλκοόλ δεν έδειξε τις εν λόγω ενώσεις. Η ουρική αρθρίτιδα συσχετίστηκε με το μεταβολικό σύνδρομο και επιπλέον, η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία ήταν οι παράγοντες που συνδέθηκαν περισσότερο με το σύνδρομο σε αυτούς τους ασθενείς (Rho et al, 2005).

Την ίδια χρονιά πραγματοποιήθηκε μια συγχρονική μελέτη, στόχος της οποίας αποτέλεσε αρχικά η διερεύνηση της συσχέτισης των επιπέδων του ουρικού οξέος με το μεταβολικό σύνδρομο σε Ιάπωνες, ενώ στη συνέχεια αξιολογήθηκε κατά πόσον υπάρχει μια ανεξάρτητη σχέση του ουρικού οξέος με την επικράτηση της καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης σε άτομα που χωρίστηκαν ανάλογα με το φύλο και την κατάσταση του μεταβολικού συνδρόμου. Τα συγχρονικά στοιχεία συλλέχθηκαν από 8.144 άτομα που

υποβλήθηκαν σε γενική εξέταση υγείας και αναλύθηκαν, μετά την προσαρμογή για την ηλικία, την ολική χοληστερόλη και το κάπνισμα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα τεταρτημόρια ουρικού οξέος ανά φύλο συσχετίστηκαν με το μεταβολικό σύνδρομο, όπως αυτό ορίζεται από τα τροποποιημένα κριτήρια NCEP. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου παρουσίασε αύξηση κλιμακούμενος ανάλογα με τα τεταρτημόρια των τιμών του ουρικού οξέος και στα δύο φύλα.(Nobukazu et al, 2005).

Πραγματοποιήθηκε ακόμα μια μελέτη όπου είχε σαν σκοπό να εξετάσει τη σχέση μεταξύ του ουρικού οξέος στο πλάσμα με την υπέρταση, την αντίσταση στην ινσουλίνη και των παραγόντων κινδύνου του μεταβολικού συνδρόμου σε έναν πληθυσμό ενηλίκων από την Κορέα. Συμμετείχαν συνολικά 53.477 άτομα που χωρίστηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με τις συγκεντρώσεις (τεταρτημόρια) του ουρικού οξέος. Η συχνότητα της υπέρτασης σε όλα τα άτομα ήταν υψηλότερη στο πρώτο τεταρτημόριο σε σχέση με το τρίτο και το τέταρτο τεταρτημόριο (odds ratio (OR) 1.192, $p < 0,001$). Το μοντέλο ομοιόστασης, που αποτελεί δείκτη αξιολόγησης, βρέθηκε να σχετίζεται με την συγκέντρωση ουρικού οξέος ορού σε όλα τα άτομα (ή 1,193, $p < 0,001$) και η συγκέντρωση ουρικού οξέος στον ορό συσχετίστηκε θετικά με τους παράγοντες κινδύνου του μεταβολικού συνδρόμου. Επιπλέον, ο αριθμός των μεταβλητών του μεταβολικού συνδρόμου αυξανόταν καθώς αυξανόταν η συγκέντρωση του ουρικού οξέος. Συμπερασματικά, οι συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος βρέθηκαν να συσχετίζονται ανεξάρτητα με την υπέρταση, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τους παράγοντες κινδύνου του μεταβολικού συνδρόμου. Επιπλέον, ακόμη και στα άτομα με φυσιολογικές τιμές ουρικού οξέος στον ορό, ο κίνδυνος για μεταβολικό σύνδρομο αυξήθηκε καθώς αυξάνονταν οι συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος στον ορό (Yoo et al, 2005)

Σε μια άλλη μελέτη έγινε η προσπάθεια να καθοριστεί η σχέση που συνδέει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό και τον αριθμό των συνιστωσών που συμβάλλουν στο μεταβολικό σύνδρομο, καθώς και το συστατικό που συνδέεται πιο πολύ με τα υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό. Μια συνεχή δειγματοληψία πραγματοποιήθηκε από τις εξετάσεις για την υγεία όλου του προσωπικού του νοσοκομείου που εξετάστηκαν μεταξύ Ιανουαρίου 2004 και Δεκεμβρίου 2004 σε ένα ιατρικό κέντρο. Συμμετείχαν συνολικά 3065 άτομα ηλικίας από 18 έως 81 ετών (635 άνδρες, 2430 γυναίκες). Οι εξετάσεις αίματος και όλες οι φυσικές μεταβλητές εξετάστηκαν με τη χρήση πρότυπων μεθόδων. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 5 ομάδες ανάλογα με το αν κατείχαν 0, 1, 2, 3 ή ≥ 4 συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου.. Η σχέση μεταξύ των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό και του αριθμού των μεταβολικών στοιχείων καθορίστηκε από την

ανάλυση της γραμμικής παλινδρόμησης. Η μέση τιμή των επιπέδων του ουρικού οξέος αυξανόταν καθώς μεγάλωνε και ο αριθμός των μεταβολικών παραγόντων. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό ήταν υψηλότερα σε άτομα με μη φυσιολογικές τιμές τριγλυκεριδίων (TG), περιφέρεια μέσης, λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL-χοληστερόλης) και πίεσης αίματος (BP). Η μέση αύξηση στα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό, 22.8, 21.4, 14.4 και 9.4 $\mu\text{mol} / \text{L}$, αντίστοιχα ($p \leq 0.001$), σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν φυσιολογικά επίπεδα. Μετά τον έλεγχο του δείκτη μάζας σώματος, των μη φυσιολογικών τιμών τριγλυκεριδίων, HDL-χοληστερόλης και της πίεσης του αίματος παρέμειναν αυξημένα τα επίπεδα του ουρικού οξέος κατά σειρά επιρροής (Shi-Dou Lin et al, 2006).

Τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό ήταν αυξημένα όσο αυξανόταν ο αριθμός των μεταβολικών συνιστωσών. Οι μη φυσιολογικές τιμές των τριγλυκεριδίων είχαν τη μεγαλύτερη επιρροή στα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό. Αυτή η μελέτη έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό και των 5 συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου. Βρέθηκε ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό ήταν σημαντικά υψηλότερα και αυξημένα με γραμμικό τρόπο, στα άτομα που είχαν αυξημένο αριθμό παραγόντων κινδύνου. Η σχέση αυτή παρέμεινε σημαντική ακόμα και μετά τον έλεγχο για άλλους συγχυτικούς παράγοντες (Shi-Dou Lin et al, 2006).

Η σχέση ανάμεσα στην υπερουριχαιμία, το μεταβολικό σύνδρομο και το πάχος του μέσου-έσω χιτώνα έχουν αναφερθεί, αλλά μερικές από αυτές τις μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ιαπωνικό πληθυσμό. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν συνολικά 1.128 άτομα (498 άνδρες, ηλικίας, 68 ± 14 ετών και 630 γυναίκες ηλικίας 72 ± 12 ετών) που χωρίστηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με τις συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος (SUA). Διερευνήθηκε πρώτα η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος και του μεταβολικού συνδρόμου. Καθώς αξιολογήθηκε κατά πόσον υπάρχει μια ανεξάρτητη σχέση στην συγκέντρωση του ουρικού οξέος με το πάχος του έσω-μέσου καρωτιδικού χιτώνα σε έναν πληθυσμό που υποδιαιρέθηκε ανάλογα με το φύλο και το μεταβολικό σύνδρομο (Kawamoto et al, 2006).

Η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με τα τροποποιημένα Ιαπωνικά κριτήρια ήταν σε ποσοστό 39,4% στους άνδρες και 22,1% στις γυναίκες. Στις τελευταίες, ο επιπολασμός της σπλαγγνικής παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου ήταν σημαντικά αυξημένος με αυξημένες συγκεντρώσεις ουρικού οξέος, αλλά όχι στους άνδρες. Μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το κάπνισμα, την LDL-χοληστερόλη, την κρεατινίνη και το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, ανάλογα με το φύλο, τα τεταρτημόρια της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος και το μεταβολικό σύνδρομο συνδέονταν και στα δύο

φύλα. Μετά από προσαρμογή για διάφορους γνωστούς παράγοντες κινδύνου, η επικράτηση της καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης φαίνεται να συνδέεται ανεξάρτητα με την συγκέντρωση του ουρικού οξέος στους άνδρες χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, αλλά όχι στους άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο ή σε γυναίκες με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο. Έτσι, όταν ο πληθυσμός της μελέτης χωρίστηκε σε τεταρτημόρια ανάλογα με τη συγκέντρωση του ουρικού οξέος, η υποομάδα με την υψηλότερη συγκέντρωση ουρικού οξέος είχε την υψηλότερη συχνότητα υψηλού δείκτη μάζα σώματος, σπλαχνική παχυσαρκία, υπέρταση, υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλής HDL-χοληστερόλης και μεταβολικού συνδρόμου, ειδικά στις γυναίκες. Στους άνδρες χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, οι συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος βρέθηκαν να αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης (Kawamoto et al, 2006).

Μεταξύ των παιδιών και των εφήβων της ΗΠΑ, ο επιπολασμός του συνδρόμου αυτού ήταν 4.2% από το 1988 έως το 1994 (Cook S et al, 2003) και 6.4% από το 1999 με 2000 (Duncan et al, 2004). Επιπλέον, λίγα στοιχεία είναι γνωστά για τη σχέση του ουρικού οξέος και του μεταβολικού συνδρόμου σε παιδιά και εφήβους. Ο στόχος της μελέτης αυτής ήταν να εξεταστεί η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στον ορό και η επικράτησης του μεταβολικού συνδρόμου σε ένα εθνικά αντιπροσωπευτικό δείγμα παιδιών, εφήβων και νεαρών ενηλίκων από τις Ηνωμένες Πολιτείες. Η συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων του ουρικού οξέος και του μεταβολικού συνδρόμου σε παιδιά και εφήβους παραμένει ανεπαρκώς κατανοητή. Ο στόχος της μελέτης αυτής ήταν να εξετάσει πώς συνδέονται αυτά τα 2 σε ένα εθνικά αντιπροσωπευτικό δείγμα παιδιών και εφήβων των ΗΠΑ (Earl S et al, 2007).

Σε μια συγχρονική ανάλυση 1370 ανδρών και γυναικών ηλικίας 12 έως 17 ετών πραγματοποιήθηκε, χρησιμοποιώντας δεδομένα από την Εθνική Έρευνα Υγείας και Διατροφής (NHANES) του 1999-2002. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ήταν 1% μεταξύ των συμμετεχόντων στο χαμηλότερο τεταρτημόριο της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στον ορό, 3.7% στο δεύτερο τεταρτημόριο, 10,3% στο τρίτο τεταρτημόριο και 21.1% στο υψηλότερο τεταρτημόριο. Ξεκινώντας με το χαμηλότερο τεταρτημόριο της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος, οι μέσες συγκεντρώσεις της ινσουλίνης στον ορό ήταν 66.2, 66.7, 79.9 και 90.9 pmol / L για τα αυξημένα τεταρτημόρια, αντίστοιχα (P για την τάση 0.001) (Earl S et al, 2007).

Βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος στον ορό σχετίζονταν σημαντικά και με τις 5 συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, τη φυλή ή την εθνικότητα και τις συγκεντρώσεις της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης.

Στην ανάλυση, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ των νέων στο χαμηλότερο επίπεδο της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος ήταν σχεδόν αμελητέα, ενώ το 21% των παιδιών στο υψηλότερο τεταρτημόριο των συγκεντρώσεων του ουρικού οξέος είχαν μεταβολικό σύνδρομο. Ωστόσο, μετά από επιπλέον προσαρμογή για τα άλλα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου, οι χαμηλές συγκεντρώσεις των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας χοληστερόλης δεν ήταν πλέον σημαντικές όπου συνδέονται με τις συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος και η σχέση μεταξύ της υψηλής αρτηριακής πίεσης και τις συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος ήταν οριακής σημασίας (Earl S et al, 2007).

Ισχυρότερη ήταν η συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων του ουρικού οξέος και της κοιλιακής παχυσαρκίας. Στον πληθυσμό αυτό, οι συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος στον ορό συνδέονται στενά με τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου και με πολλές από τις συνιστώσες του. (Earl S et al, 2007)

Μια νεότερη συγχρονική μελέτη που έγινε με στόχο το χαρακτηρισμό της σύνθεσης του σώματος, εξακριβώθηκε ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) και εξετάστηκε η σχέση μεταξύ της σύστασης του σώματος και των συντελεστών του ΜΣ σε Βιετναμέζους ασθενείς με πρωτοπαθή ουρική αρθρίτιδα. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μια συγχρονική έρευνα με δύο ομάδες σύγκρισης. Η πρώτη περιείχε 107 άνδρες με πρωτοπαθή ουρική αρθρίτιδα ηλικίας από 22 έως 77 ετών, οι οποίοι επισκέφθηκαν Εξωτερικά Ιατρεία από το Μάρτιο 2008 – Ιούλιο 2009. Η δεύτερη είχε 107 υγιείς άνδρες ίδιας ηλικίας (\pm 2 έτη) οι οποίοι είχαν επιλεγεί τυχαία από τους αιτούντες για τον ετήσιο έλεγχο για την υγεία. Όλοι υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση, για την αξιολόγηση της σύνθεσης του σώματος με ακτίνες Χ διπλής ενέργειας και εξετάσεις αίματος. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια του Αμερικάνικου Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR) για τη διάγνωση της πρωτοπαθούς ουρικής αρθρίτιδα (Wallace, 1977) για τον καθορισμό του μεταβολικού συνδρόμου χρησιμοποιήθηκαν τόσο τα πρωτότυπα όσο και τα αναθεωρημένα κριτήρια από το Εθνικό πρόγραμμα για την εκπαίδευση στην χοληστερίνη, (NCEP / ATP III) ομάδα III θεραπείας ενηλίκων - ATP III (Earl S et al, 2007) .

Οι μέσοι όροι της συνολικής μάζας, σώματος και της μάζας του λίπους του κορμού σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα ήταν υψηλότεροι ($P < 0.001$) σε σχέση με τους υγιείς: 20.9kg έναντι 13.3 kg και 11.4kg έναντι 6.1 kg, αντίστοιχα. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου, σύμφωνα με τα αρχικά αλλά και τα αναθεωρημένα NCEP / ATP κριτήρια III σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα ήταν επίσης υψηλότερος ($P < 0,001$) σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες (33.6% έναντι 15.9% και 56.1% έναντι 23.4%), αντίστοιχα. Σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα, η συνολική μάζα του λίπους συσχετίστηκε

σημαντικά με το BMI ($r = 0.86$, $P < 0.001$), ενώ η λιπώδης μάζα του κορμού συσχετίστηκε έντονα με την περίμετρο της μέσης ($r = 0.91$, $P < 0.001$). Η συνολική μάζα του λίπους, η λιπώδης μάζα του κορμού και η λιπώδης μάζα του κορμού / λιπώδης μάζα των ποδιών είχαν θετική συσχέτιση ($p < 0.05$) με τη γλυκαιμία, την τριγλυκαιριδαμία, την πίεση του αίματος και αρνητική συσχέτιση ($P < 0.05$) με τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (Earl S et al, 2007).

Οι ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα είχαν σημαντικά υψηλή λιπώδη μάζα, ιδιαίτερα στην περιοχή του κορμού και υψηλότερο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Ως εκ τούτου, η διαχείριση του βάρους και του μεταβολικού συνδρόμου θα πρέπει να τονιστεί σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα για να μειώσουν τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών παθήσεων. Σε αυτήν την μελέτη βρέθηκε ότι ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στους ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα ήταν περισσότερος και δύο φορές μεγαλύτερος από ότι στους υγιείς συμμετέχοντες (Dao HH et al, 2010). Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των προηγούμενων μελετών (Yoo et al, 2009; Kuo et al, 2010).

3.3.6 Συμπέρασμα

Εν κατακλείδι, από τις μελέτες που έχουν γίνει φαίνεται να υπάρχει μια σημαντική συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με τα υψηλά επίπεδα του ουρικού οξέος σε ενήλικες, αλλά και σε παιδιά και εφήβους. Η πιο πιθανή αιτία σύμφωνα με τις μελέτες δείχνει να είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία φαίνεται να επιδρά στη νεφρική κάθαρση του ουρικού οξέος καθώς και να ευθύνεται για τις περισσότερες από τις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου (οι οποίες προωθούν την ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2 και τα καρδιαγγειακά νοσήματα). Ως εκ τούτου, ο Ευρωπαϊκός σύνδεσμος ρευματολογίας και η Βρετανική Ρευματολογική Εταιρεία (BSR) συνιστά τον έλεγχο και τη θεραπεία των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα (Zhang et al, 2006; Jordan et al, 2007). Ωστόσο, φαίνεται ότι η διαχείριση της ουρικής αρθρίτιδας καθώς και των συνοδών νοσημάτων είναι ανεπαρκείς. (Roddy et al, 2010; Pascual et al, 2007).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΥΡΙΚΗΣ

ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ & ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ

4.1 Εισαγωγή

Για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας είναι σημαντικό να γίνει διάκριση μεταξύ της θεραπείας της οξείας φάσης της νόσου και των βασικών μεταβολικών ελαττωμάτων (Schumacher & Chen, 2008). Παρά τη μικρή αλλαγή στη διαθεσιμότητα των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται συνήθως, οι πρακτικές εξακολουθούν να ποικίλουν σημαντικά και οι ελεγχόμενες τυφλές μελέτες παραμένουν λίγες (McGrill, 2000). Πολλές προσεγγίσεις είναι διαθέσιμες για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας, ανάλογα με το πως παρουσιάζεται στον ασθενή. Μια βέλτιστη θεραπεία δεν απαιτεί μόνο φαρμακολογική παρέμβαση, αλλά και αλλαγές στο τρόπο ζωής. Πρέπει να είναι προσαρμοσμένη στους παράγοντες κινδύνου που έχει ο ασθενής, όπως είναι τα επίπεδα του ουρικού οξέος, προηγούμενες εξάρσεις της νόσου και οι ενδείξεις που υπάρχουν από τις ακτινογραφίες. Επίσης, να είναι ανάλογη με την κλινική φάση στην οποία βρίσκεται ο ασθενής, αν δηλαδή πρόκειται για οξεία κρίση ή για επαναλαμβανόμενη ή για τοφώδη ουρική αρθρίτιδα. Επιπλέον, λαμβάνονται υπόψη και γενικοί παράγοντες κινδύνου όπως είναι η παχυσαρκία και η κατανάλωση οινοπνεύματος (Reinder & Jansen, 2010).

Η φαρμακολογική θεραπεία μπορεί να διακριθεί σε τρεις ομάδες ανάλογα με το σκοπό της. Η πρώτη ομάδα φαρμάκων προορίζεται για τη θεραπεία της οξείας ουρικής αρθρίτιδας και των εξάρσεων που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης. Η δεύτερη ομάδα φαρμάκων χρησιμεύει για την πρόληψη των υποτροπών της ουρικής αρθρίτιδας, ενώ η τρίτη ομάδα αποσκοπεί στη μείωση του ουρικού οξέος ορού (Falasca, 2006). Όλα τα φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή στους ηλικιωμένους ασθενείς, στους οποίους το όριο της τοξικότητας είναι χαμηλότερο σε σχέση με τους νεότερους ενήλικες (Eggebeen, 2007). Οι τρεις γενικοί στόχοι για τη θεραπεία και την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας είναι αρχικά να γίνει έλεγχος των συμπτωμάτων της οξείας και επώδυνης φάσης, ώστε να ανακουφιστεί ο ασθενής από τον πόνο. Στη συνέχεια ακολουθεί η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και η φαρμακοθεραπεία για την πρόληψη της εμφάνισης μιας νέας οξείας κρίσης, αλλά και των χρόνιων επιπλοκών. Ο βραχυπρόθεσμος στόχος είναι η γρήγορη ανακούφιση του πόνου που αισθάνεται ο ασθενής και η αναστολή της φλεγμονής. Αντιθέτως, ένας πιο μακροπρόθεσμος στόχος είναι η πρόληψη νέων εξάρσεων και επιπλοκών της νόσου με τη διατήρηση των επιπέδων

του ουρικού οξέος σε κατάλληλά όρια, εμποδίζοντας έτσι το σχηματισμό νέων κρυστάλλων (Zhang et al, 2006). Για να αποτραπεί ο σχηματισμός νέων κρυστάλλων μονοατρίου σε ασθενείς με επαναλαμβανόμενες εξάρσεις της νόσου, σύμφωνα με διεθνείς συστάσεις, τα επίπεδα του ουρικού οξέος θα πρέπει να διατηρηθούν κάτω από 6mg ανά dl αίματος (Zhang et al 2006, Shoji et al 2004). Χρήσιμο θα ήταν επιπλέον να γίνουν αλλαγές στον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής και του ελέγχου σωματικού βάρους, μείωσης της κατανάλωσης οινοπνεύματος, καθώς και συχνός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων αίματος. Ωστόσο, τα μέτρα αυτά από μόνα τους πολύ πιθανόν να μη μειώσουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος στα φυσιολογικά όρια, κάτι που αποτελεί τον κυριότερο στόχο της θεραπείας και της πρόληψης της νόσου (Pittman et al, 1999).

4.2 Θεραπεία της οξείας κρίσης ουρικής αρθρίτιδας

Δεδομένων των μηχανισμών που εμπλέκονται στη φλεγμονή της οξείας κρίσης της ουρικής αρθρίτιδας, τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι τυπικά της πρώτης γραμμής για την θεραπεία των κρίσεων αυτών (Cronstein & Terkeltaub, 2006). Ο στόχος κατά την οξεία φάση της νόσου δεν είναι η μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στα φυσιολογικά όρια, αλλά η ταχεία ανακούφιση του ασθενή από τον πόνο και ο περιορισμός της φλεγμονής. Ωστόσο, η θεραπεία για τις οξείες επιθέσεις της ουρικής αρθρίτιδας δεν επηρεάζει το σχηματισμό ή την εναπόθεση των κρυστάλλων του ουρικού μονοατρίου, γι' αυτό και δεν έχει καμία επίπτωση στην εξέλιξη της νόσου (Nuki, 2008). Η αντιμετώπιση αυτής της φάσης της νόσου περιλαμβάνει την εναλλακτική χορήγηση κολχικίνης, κορτικοειδών και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Το κλειδί για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας δεν είναι η επιλογή του φαρμακευτικού σχήματος, αλλά το πόσο γρήγορα θα ξεκινήσει η θεραπεία μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Σε περιπτώσεις όπου η έναρξη της θεραπείας αργεί, η ανάρρωση διαρκεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Wortman & Shumacher, 2005). Φάρμακα όπως η αλλοπουρινόλη, καθώς και οι ουρικοζουρικοί παράγοντες, δεν πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου ουρικής αρθρίτιδας. Αντιθέτως, μπορούν να χορηγηθούν μόνο μετά την ικανοποιητική επίλυση των οξέων κρίσεων (Nuki, 1999).

4.2.1 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι ομάδα χημικών παραγόντων που διαφέρουν στην αντιπυρετική αναλγητική και αντιφλεγμονώδη δράση τους (Mycek et al,

2003). Δεν είναι απόλυτα γνωστός ο μηχανισμός με τον οποίο δρουν. Για τα περισσότερα όμως φαίνεται ο μηχανισμός να σχετίζεται με την αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών. Δευτερεύοντος, επιδρούν και στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, στη μετανάστευση των λευκών αιμοσφαιρίων, τη σταθερότητα των μεμβρανών των λυσοσωμάτων και την αναστολή των λευκοτριενίων μέσω αδρανοποίησης του κύκλου της λιποξυγενάσης. Η ασπιρίνη, η οποία ανήκει στην ομάδα των σαλικιλικών, είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο και αποτελεί το πρότυπο της ομάδας των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, γι' αυτό και όλοι οι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες συγκρίνονται με αυτήν. Μερικά από τα νεότερα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι σημαντικά ανώτερα από την ασπιρίνη σε ορισμένους ασθενείς γιατί έχουν μεγαλύτερη αντιφλεγμονώδη δράση ή και προκαλούν μικρότερο γαστρεντερικό ερεθισμό ή μπορούν να ληφθούν λιγότερο συχνά. Ωστόσο, μπορεί να είναι ταυτόχρονα σημαντικά ακριβότερα από την ασπιρίνη και μερικά έχουν αποδειχθεί και πιο τοξικά σε άλλους τομείς (Εθνικό Συνταγολόγιο, 2007).

Για πολλά χρόνια, σε οξείες φλεγμονώδεις καταστάσεις τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) είχαν γίνει η πρώτη γραμμή θεραπείας. Στην οξεία ουρική αρθρίτιδα τα ΜΣΑΦ αποτελούν την πιο δημοφιλή φαρμακευτική θεραπεία (Shrestha et al 1994). Αυτή η ομάδα φαρμάκων είναι προτιμότερη από την κολχικίνη και αυτό αποδίδεται στο ευνοϊκότερο προφίλ των παρενεργειών και στην αυξημένη διάρκεια της αποτελεσματικότητας που έχουν (Fam, 1998). Διάφορα δεδομένα δείχνουν πως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορεί να προσφέρουν σημαντική ανακούφιση των συμπτωμάτων της οξείας κρίσης της ουρικής αρθρίτιδας μέσα σε 24 ώρες από το ξεκίνημα της θεραπείας. Επιπλέον, σε σχέση με άλλες θεραπείες για οξείες κρίσεις, παρέχουν σημαντική εξοικονόμηση του κόστους (Cronstein & Terkeltaub, 2006). Ωστόσο, είναι γνωστό ότι τα σαλικιλικά αλληλεπιδρούν στο χειρισμό του ουρικού οξέος από τους νεφρούς αναστέλλοντας την απέκκρισή του από τον οργανισμό. Συγκεκριμένα, τα σαλικιλικά επιδρούν στα εγγύς σωληνάκια του νεφρού, μηχανισμός ο οποίος ανταγωνίζεται την απέκκριση οργανικών οξέων μέσω των ούρων (Mycek et al, 2003). Σε μελέτη που έγινε σε ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι έπαιρναν μικρές δόσεις σαλικιλικών ημερησίως (75mg/ ημέρα), διαπιστώθηκε συσχέτιση με μείωση της απέκκρισης του ουρικού οξέος από τους νεφρούς κατά 15% (Carsi et al, 2000). Παρά τα λίγα διαθέσιμα συγκριτικά στοιχεία (Arnold et al 1988; Altman et al, 1988), καμία μελέτη δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των διαφόρων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (Terkeltaub, 2003). Φάρμακα αυτής της κατηγορίας που

χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της οξείας κρίσης της ουρικής αρθρίτιδας είναι: η ινδομεθακίνη, η κετοπροφένη, η ναπροξένη, η κετοδολάκη, η ετορικοξίμπη και οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (Rubin et al, 2004; Mandell et al, 2010).

Έρευνες που έγιναν για τα διάφορα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και σύγκριναν την αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση της οξείας κρίσης της ουρικής αρθρίτιδας δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές. Συγκεκριμένα, έρευνα σύγκρινε την αποτελεσματικότητα της ινδομεθακίνης και της ετορικοξίμπης. Τα δύο αυτά φάρμακα χορηγήθηκαν σε δύο ομάδες ασθενών αντίστοιχα, που αντιμετώπιζαν οξεία επίθεση της νόσου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 32% της ομάδας των ατόμων που έπαιρναν ετορικοξίμπη και το 23% της ομάδας που έπαιρνε ινδομεθακίνη δεν είχαν κανένα ή είχαν μόνο ήπιο πόνο μέσα σε 4 ώρες από τη χορήγηση, ενώ τα άτομα που ήταν σε σοβαρή κατάσταση με ακραίο πόνο κατά την έναρξη της θεραπείας, σε 4 ώρες το ποσοστό ανακούφισης ήταν 22% και 19%, αντίστοιχα (Schumacher et al 2002).

Σε άλλη έρευνα, συγκρίθηκε η ενδομυϊκή χορήγηση κετορολόακης και η από του στόματος χορήγηση ινδομεθακίνης σε δύο ομάδες ασθενών με οξεία νόσο. Τα αποτελέσματα αναφέρουν ότι και στις δύο ομάδες ο πόνος υποχώρησε μέσα σε 2 ώρες. Επίσης, βαθμολόγησαν τον αρχικό πόνο που ένιωθαν από 4.5/5 να μειώνεται στο 1.5/5 (Shrestha et al, 1995). Σε διαφορετική έρευνα, όπου συγκρίθηκε η ετορικοξίμπη σε σχέση με την ινδομεθακίνη, φάνηκε ότι και οι δύο ομάδες είχαν περίπου 50% ανακούφιση από τον πόνο μεταξύ της 2^{ης} και της 3^{ης} μέρας της θεραπείας (Rubin et al, 2004).

Επίσης, μια άλλη έρευνα δεν έδειξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που έπαιρνε ινδομεθακίνη και της ομάδας που έπαιρνε κετοπροφένη και φάνηκε ότι το 50% είχαν ανακούφιση από τον πόνο μέσα σε 24 ώρες και το 15-20% ήταν χωρίς πόνο την 5^η ημέρα (Altman et al, 1988). Τέλος, παράλληλη χορήγηση σε δύο ομάδες, αντίστοιχα ναπροξένης και ετοδολόακης δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά. Ωστόσο, μέχρι τη 2^η ημέρα στα άτομα που προσλάμβαναν ετοδολόακη φάνηκε ότι υπήρξε σαφής συνολική βελτίωση (Maccagno et al, 1991).

Καθώς τα διάφορα φάρμακα της κατηγορίας των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαίνεται να μην έχουν κάποια ιδιαίτερη διαφορά στην αποτελεσματικότητά τους, η χρήση τους εξαρτάται από τα συνοδά νοσήματα που έχει ο ασθενής, την παράλληλη φαρμακευτική αγωγή που τυχόν παίρνει, καθώς και την ανεκτικότητα που έχει σε αυτά. Η χορήγηση των ΜΣΑΦ καλό θα ήταν να αποφεύγεται σε άτομα που υποφέρουν από πεπτικό έλκος και γαστρίτιδα. Επιπλέον, η κατηγορία των φαρμάκων αυτών, συμπεριλαμβανομένων και των αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2, συνδέεται με

αυξημένο κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών και θρομβωτικών εκδηλώσεων, εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς και με αγγειακά και εγκεφαλικά επεισόδια (Becker & Ruoff, 2010). Τα προπιονικά οξέα (όπως είναι η ιβουπροφένη, η ναπροξένη, η κετοπροφένη και η φαινοπροφένη) παρουσιάζουν μικρότερη τοξικότητα και καλύτερη αποδοχή από μερικούς ασθενείς. Επίσης, πολύ ισχυρά φάρμακα, όπως η ινδομεθακίνη, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνον εφόσον λιγότερο τοξικά φάρμακα έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικά (Mycek et al, 2003).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες των φαρμάκων της κατηγορίας των ΜΣΑΦ αποτελούν οι γαστρεντερικές διαταραχές, όπως είναι η ναυτία, ο εμετός, η διάρροια μέχρι και αιμορραγία. Επιπλέον, πιο σπάνια παρουσιάζεται διαταραχή στην ηπατική και νεφρική λειτουργία, εξανθήματα και διαταραχές στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Mycek et al, 2003). Προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε ηλικιωμένους ασθενείς και ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική νόσο, όπως επίσης και σε άτομα που λαμβάνουν αντιπηκτικά, αντιδιαβητικά, δακτιλίτιδα, αντιυπερτασικά, διουρητικά και αποκλειστές β-υποδοχέων, λαμβάνοντας υπόψη την τοξικότητα κάθε φαρμάκου της κατηγορίας αυτής (Εθνικό Συνταγολόγιο 2007; Terkeltaub, 1988). Επιπλέον, πρέπει να χορηγούνται με μεγάλη προσοχή σε άτομα με ιστορικό υπέρτασης ή και καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών, υπέρταση και οιδήματα (Εθνικό Συνταγολόγιο, 2007).

4.2.2 Κολχικίνη

Η κολχικίνη είναι ένα φυτικό αλκαλοειδές που χρησιμοποιείται αιώνες στην θεραπεία της οξείας ουρικής αρθρίτιδας. Τα τελευταία 50 χρόνια έχει βοηθήσει και στην θεραπεία αυξημένου αριθμού ασθενειών, όπως είναι ο οικογενής μεσογειακός πυρετός, το σύνδρομο Behc, το σύνδρομο Sweet, η σκληροδερμία, η αμυλοείδωση και η κύρωση του ήπατος (Ben-Chetrit & Levy, 1998). Χρησιμοποιήθηκε στην αρχαία Ελλάδα, πάνω από 2000 χρόνια πριν, ως ισχυρό καθαρτικό. Η πρώτη φορά όμως που χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία στην ουρική αρθρίτιδα ήταν από τον βυζαντινό γιατρό Αλέξανδρο από τις Τράλλεις, τον 6^ο αιώνα μ.Χ. Παρά το γεγονός ότι είχε αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας, είχε αναγνωριστεί από νωρίς ότι προκαλούσε σοβαρές γαστρεντερικές παρενέργειες (Copeman, 1964).

Παρόλα αυτά, όλα τα φάρμακα που θεωρήθηκαν υπερβολικά τοξικά, απορρίφθηκαν από τον Thomas Sydenham, ο οποίος ασκούσε μεγάλη επιρροή, με αποτέλεσμα η κολχικίνη να μην χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της οξείας ουρικής

αρθρίτιδας για 150 χρόνια (Copeman, 1964). Αυτό συνέβη μέχρι την ως εκ τούτου νέα ανακάλυψη της κολχικίνης από τον καθηγητή Baron Von Stoerk, το 1763 στην Βιέννη (Stoerk, 1764). Στην οξεία φάση της ουρικής αρθρίτιδας, η κολχικίνη βοηθάει στην αντιμετώπιση της επίθεσης ανακουφίζοντας από το πόνο, αλλά και ως προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία μειώνει τη συχνότητα των κρίσεων (Yurdakul et al, 2001). Έχει αντιφλεγμονώδη, αλλά όχι αναλγητική δράση (Pittman et al, 1999). Η θεραπευτική της δράση μειώνεται σημαντικά όταν η θεραπεία αρχίζει 48 ώρες μετά την έναρξη της οξείας κρίσης της ουρικής αρθρίτιδας. Αντίθετα, ως αποτέλεσμα του μηχανισμού δράσης της, η χορήγηση κολχικίνης μέσα σε 12 ώρες από την έναρξη της οξείας επίθεσης κάνει τη θεραπεία της νόσου πολύ πιο αποτελεσματική (Emmerson, 1996; Fam, 1990; Fam, 1997; Fam, 1998). Η κολχικίνη έχει πολλές φαρμακολογικές επιπτώσεις, οι οποίες συμβάλλουν στην αντιφλεγμονώδη δράση που έχει. Η πρώτη επίπτωση που μπορεί να αποδειχθεί είναι η ικανότητα της κολχικίνης να συνδέεται στην τουμπουλίνη, μια μικροσωληνιακή πρωτεΐνη, προκαλώντας τον αποπολυμερισμό της. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη διαταραχή της κυτταρικής λειτουργίας και της κινητικότητας των κοκκιοκυττάρων όπως είναι τα ουδετερόφιλα, μειώνοντας έτσι τη μετανάστευσή τους στην προσβεβλημένη περιοχή (Harvey et al, 2003). Σε πολλές φλεγμονώδεις νόσους, τα ουδετερόφιλα εμπλέκονται και παίζουν καθοριστικό ρόλο. Η συμμετοχή τους σε μια φλεγμονή εξαρτάται από την ικανότητά τους να μεταναστεύουν στους ιστούς που έχουν υποστεί βλάβη (Niggli, 2003; Mandevilla & Maxfield, 1996). Η μετανάστευση των ουδετερόφιλων επηρεάζεται από μικροσωληνίσκους. Συγκεκριμένα, είναι απαραίτητο η κυρτή τομπουλίνη να συναρμολογηθεί με άλλα μονομερή τομπουλίνης ώστε να μπορούν να αποτελέσουν το σύνολο μικροσωληνίσκων (Downing, 2000). Δεδομένης αυτής της διαδικασίας, η αλληλεπίδραση μεταξύ της κολχικίνης και της τομπουλίνης νοθεύει την ικανότητα αυτή των ουδετερόφιλων να μεταναστεύουν, καταργώντας έτσι την διαδικασία της φλεγμονής.

Μια δεύτερη ικανότητα της κολχικίνης αποτελεί η αναστολή της σύνθεσης και της απελευθέρωσης των λευκοτριενίων που αποτελούν ενδιάμεσα της φλεγμονής. Επίσης, δρα στην κυτταρική διαίρεση, εμποδίζοντάς την με τη σύνδεσή της στη μιτωτική άτρακτο (Harvey et al, 2003). Ο Cronstein και οι συνεργάτες του, έδειξαν ότι η κολχικίνη μπορεί να μεταβάλλει την κατανομή των μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια τόσο των ουδετερόφιλων όσο και των ενδοθηλιακών κυττάρων, πράγμα που οδηγεί σε σημαντική αναστολή της αλληλεπίδρασης μεταξύ των ουδετερόφιλων και των ενδοθηλιακών κυττάρων (Cronstein et al, 1995). Έτσι, υπάρχουν ολοένα και περισσότερες ενδείξεις ότι η αντιφλεγμονώδεις δράση της κολχικίνης είναι πολύπλευρη (Harvey et al, 2003).

Η κολχικίνη σπάνια είναι αποτελεσματική σε άλλα είδη αρθρίτιδας. Αντιθέτως στην ποδάγρα ανακουφίζει το πόνο εντός 12 ωρών (Harvey et al, 2003). Τυπικά, χορηγείται από το στόμα σε δόση των 0,6mg ανά ωριαία διαστήματα μέχρι να εμφανιστούν οι ανεπιθύμητες παρενέργειες ή κατ' ανώτερο όριο έξι έως οκτώ δόσεων. Πολλοί ασθενείς χρειάζονται μόνο τρεις με τέσσερις δόσεις 0,6mg από του στόματος κολχικίνη για την επίτευξη ουσιαστικής βελτίωσης (Emmerson, 1996). Η αποτελεσματική δόση σε ασθενείς με οξεία κρίση ουρικής αρθρίτιδας είναι κοντά σε αυτήν που προκαλεί γαστρεντερικά συμπτώματα (Ahern et al, 1987).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με κολχικίνη είναι η ναυτία, ο έμετος, ο κοιλιακός πόνος και η διάρροια. Συγκεκριμένα, γαστρεντερικές ενοχλήσεις εμφανίζονται σε περισσότερο του 80% των ασθενών και μάλιστα πριν από την πλήρη κλινική βελτίωση, όταν λαμβάνεται συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα κάθε 1 έως 2 ώρες (Ahern et al 1987; Emmerson, 1996) . Όταν εμφανιστούν τα πρώτα συμπτώματα της τοξικότητας από τη θεραπεία, θα πρέπει να σταματήσει η χορήγηση του φαρμάκου (Molad 2002). Η χρόνια χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε μυοπάθεια ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, αλωπεκία και δυσλειτουργία των ωοθηκών και των όρχεων (Harvey et al, 2003; Molad, 2002), ενώ η παρατεταμένη χορήγηση υψηλών δόσεων μπορεί να οδηγήσει σε δυσαπορρόφηση και πιο σπάνια σε καταστολή του μυελού των οστών (Ben-Chetrit & Levy 1998). Το φάρμακο αυτό πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική, καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσο (Harvey et al, 2003). Η κολχικίνη συσσωρεύεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ως εκ τούτου συνίσταται μόνο σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, ενώ αντενδείκνυται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Rott & Agudelo 2003; Falasca 2006). Ωστόσο, η κολχικίνη συνίσταται έναντι των ΜΣΑΦ σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (Falasca, 2006).

Με εξαίρεση τους ασθενείς που αναφέρθηκαν πιο πάνω, η χορήγηση κολχικίνης είναι ασφαλής αν και αυτό συνεπάγεται δυσφορία για τον ασθενή (Emmerson, 1996). Περιορισμένες δόσεις από του στόματος κολχικίνη, ιδίως αν η χορήγηση αρχίσει εντός 24 ωρών από την έναρξη της κρίσης, είναι χρήσιμες, καθώς έτσι μπορεί να μειωθεί η συχνότητα της γαστρεντερικής τοξικότητας που σε κάποιες περιπτώσεις είναι πολύ σοβαρή (Martinon et al, 2006). Από πρόσφατη μελέτη που έγινε σε ασθενείς με οξεία ουρική αρθρίτιδα διαπιστώθηκε ότι οι χαμηλές δόσεις κολχικίνης (1.8mg ανά ώρα) έχουν ισοδύναμη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τις υψηλές δόσεις κολχικίνης (4.8mg ανά 6 ώρες). Και τα δύο ήταν πιο αποτελεσματικά από το εικονικό φάρμακο (P=0.005 και P=0.034, αντίστοιχα, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο). Αντίθετα, οι ανεπιθύμητες

παρενέργειες της διάρροιας δε διέφεραν σημαντικά στην ομάδα των ατόμων με χαμηλή δόση και στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (22% και 16%, αντίστοιχα), ενώ φάνηκε ότι στην ομάδα με τις υψηλές δόσεις η διαφορά ήταν σημαντική σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (72% και 19%, αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας οδήγησαν στην έγκριση από την Αμερικάνικη Υπηρεσία Τροφίμων και Διαχείρισης Φαρμάκων των χαμηλών δόσεων κολχικίνης το 2009 (U.S. Food and Drug Administration, 2009).

Ωστόσο, η κολχικίνη έχει ίσως το μικρότερο θεραπευτικό παράθυρο σε σχέση με τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της οξείας ουρικής αρθρίτιδας. Η ενδοφλέβια χορήγηση κολχικίνης έχει λιγότερες γαστρεντερικές παρενέργειες σε σχέση με τη χορήγηση από το στόμα, αν και η πρωταρχική και πιο επικίνδυνη επιπλοκή είναι η καταστολή του μυελού των οστών, η οποία μπορεί να αποβεί και θανατηφόρος. Σε μια μελέτη όπου συμμετείχαν 43 ασθενείς, επιλέχθηκαν τυχαία 21 άτομα στα οποία χορηγήθηκε ένα εικονικό φάρμακο. Στους υπόλοιπους 22 ασθενείς χορηγήθηκε κολχικίνη 1mg ακολουθούμενη από 0.5 mg κάθε 2 ώρες μέχρι να υπάρξει ανταπόκριση στη θεραπεία ή να εμφανιστεί τοξικότητα. Σε όλη τη διάρκεια της έρευνας, οι ασθενείς δεν επιτρεπόταν να λαμβάνουν ΜΣΑΦ. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι τα 2/3 περίπου των ασθενών που έπαιρναν κολχικίνη είχαν βελτίωση μέσα σε 48 ώρες, συγκριτικά με το 1/3 των ασθενών που έπαιρναν το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, τα άτομα που έπαιρναν κολχικίνη έδειξαν ανταπόκριση στη θεραπεία πολύ νωρίτερα με σημαντικές διαφορές από τα άτομα που έπαιρναν το εικονικό φάρμακο (Bonnell et al, 2002).

Ωστόσο και οι 22 ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν κολχικίνη, ανέπτυξαν διάρροια μετά από ένα μέσο όρο 24 ωρών ή μετά από μια μέση δόση των 6.7mg. Στους περισσότερους ασθενείς οι γαστρεντερικές παρενέργειες επέρχονται πριν η θεραπεία φέρει ανακούφιση από τον πόνο. Η συχνότητα της γαστρεντερικής τοξικότητας είναι στο 100% σε υψηλές δόσεις κολχικίνης. Επειδή λιγότερο τοξικές ουσίες είναι διαθέσιμες για την θεραπεία της οξείας επίθεσης της ουρικής αρθρίτιδας, η θεραπεία με κολχικίνη έχει πέσει σε δυσμένεια και δε χρησιμοποιείται τόσο συχνά (Ahern et al, 1987). Μια εναλλακτική λύση είναι η χορήγηση κολχικίνης ενδοφλέβια, αν και φαίνεται να μην έχει γαστρεντερικές παρενέργειες έχει πέσει και αυτή σε δυσμένεια λόγω της συστηματικής τοξικότητας, ιδιαίτερα του μυελού των οστών. Τριάντα τρεις θάνατοι αναφέρθηκαν μεταξύ του 1985 και 1997 (Bonnell et al, 2002). Οι πιο σοβαρές παρενέργειες μπορεί να εμφανιστούν ακόμα και σε χαμηλές δόσεις αν χορηγούνται σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια, με απόφραξη των χοληφόρων σωληναρίων ή και σε άτομα σε προχωρημένη ηλικία (Terkeltaub, 2003). Η εξαγγείωση της κολχικίνης μπορεί να προκαλέσει νέκρωση

των ιστών και αναφυλαξία, γι αυτό η ενδοφλέβια χορήγησή της αποφεύγεται (Bonnell et al, 2002). Σε κάποιες χώρες η ενδοφλέβια κολχικίνη δεν είναι διαθέσιμη, όπως στη Βρετανία και στην Αυστραλία (Emmerson, 1996). Η ενδοφλέβια χορήγηση κολχικίνης πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε νοσοκομειακό περιβάλλον, από γιατρούς που έχουν εμπειρία σε αυτού του είδους τη χορήγηση. Επιπλέον, οι ασθενείς που θα υποβληθούν στην ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει για τουλάχιστον 7 ημέρες να μην έχουν πάρει κολχικίνη από το στόμα. Η συνολική ενδοφλέβια δόση κολχικίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 3 έως 4mg (Bonnell et al, 2002). Παρά το γεγονός ότι η κολχικίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για ένα πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα, οι τοξικές τις συνέπειες είναι δύσκολα κατανοητές, όπως και ο μεταβολισμός της δράσης της (Emmerson, 1996).

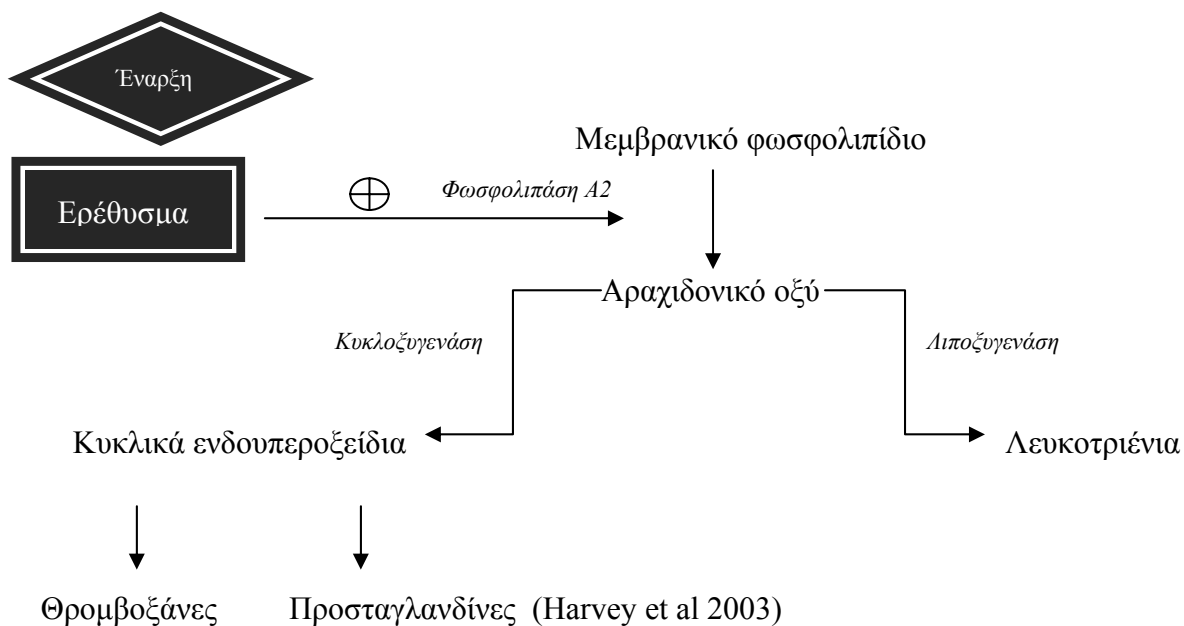
4.2.3 Κορτικοστεροειδή

Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή έχουν χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της οξείας κρίσης της ουρικής αρθρίτιδας από το 1952. Όπως συμβαίνει και με άλλες θεραπείες για την ουρική αρθρίτιδα, μελέτες που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα των κορτικοστεροειδών, τόσο των συστηματικών όσο και των ενδοαρθρικών, είναι ελλιπείς. Τουλάχιστον σε μεγάλες δόσεις, σε συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών φαίνεται να υπάρχει ανταπόκριση και λίγες σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες (Cronstein & Terkeltaub, 2006). Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται συχνά σε πολυαρθρική ουρική αρθρίτιδα ή σε ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η χρήση ΜΣΑΦ ή κολχικίνης, καθώς και σε περίπτωση δυσανοχής τους (Alloway et al, 1993). Τα κορτικοστεροειδή και πιο συγκεκριμένα τα γλυκοκορτικοειδή δεν προσφέρουν ανακούφιση από τον πόνο και δε μεταβάλουν τους βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς της ασθένειας. Ο τρόπος με τον οποίο βοηθούν στη θεραπεία είναι η αντιφλεγμονώδης και η ανοσοκατασταλτική δράση τους (Εθνικό Συνταγολόγιο, 2007).

Ο μηχανισμός δράσης τους είναι αποτέλεσμα των επιπτώσεων που προκαλούν στην κατανομή, τη συγκέντρωση και τη λειτουργία των λευκοκυττάρων, διαταράσσοντας έτσι τη φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού στο τραύμα ή τη λοίμωξη. Οι δράσεις αυτές περιλαμβάνουν την αύξηση της συγκέντρωσης των ουδετερόφιλων, ελάττωση της συγκέντρωσης των λεμφοκυττάρων (T και B), των βασεόφιλων, των ηωσινόφιλων και των μονοκυττάρων. Επίσης και στην αναστολή της ικανότητας των λευκοκυττάρων και των μακροφάγων να αντιδρούν σε μιτογόνα και αντιγόνα (Mycek et al, 2003). Πιο συγκεκριμένα, τα κορτικοστεροειδή εμποδίζουν τη μετανάστευση των πολυμορφοπύρηνων στο σημείο της φλεγμονής, μέσω της ελάττωσης της διαπερατότητας

των αγγείων. Αναστέλλουν τη δράση της φωσφολιπάσης A2 με αποτέλεσμα να μην μπορεί να παραχθεί αραχιδονικό οξύ από τα φωσφολιπίδια των ιστών. Συνέπεια αυτού είναι να μη γίνεται η παραγωγή προσταγλανδινών, θρομβοξανών και λευκοτριενίων που αποτελούν ισχυρούς παράγοντες της φλεγμονής (Εθνικό Συνταγολόγιο, 2007).

Εικόνα 22: Μηχανισμός επίδρασης των κορτικοστεροειδών στην φλεγμονή



Επιπλέον με την άμεση αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης, εμποδίζουν την παραγωγή των τοξικών ριζών οξυγόνου από τα λευκά αιμοσφαίρια. Η ανοσακατασταλτική δράση των κορτικοστεροειδών οφείλεται κυρίως στη μείωση των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων ($CD4^+$) και λιγότερο στη μείωση των κατασταλτικών ($CD8^+$). Επίσης, σε μικρότερο βαθμό στη δράση τους στα B-λεμφοκύτταρα, με την αναστολή της σύνθεσης των ανοσοσφαιρινών και των αντισωμάτων, κυρίως λόγω μείωσης της παραγωγής τους και αύξησης της υποδομής τους. Λόγω της μείωσης της λειτουργίας των μακροφάγων και της μείωσης του αριθμού των T-λεμφοκυττάρων μπορεί να προκληθεί αλλεργία (Εθνικό Συνταγολόγιο 2007) Η χορήγηση των κορτικοστεροειδών μπορεί να γίνει από το στόμα, ενδοφλεβίως, ενδομυϊκά ή έμμεσα μέσω κορτικοτροπίνης (Siegel et al 1994; Komoriya et al, 1993). Ένεση κορτικοστεροειδών μπορεί να γίνει κατευθείαν στην άρθρωση και η προσέγγιση αυτή προσφέρει μειωμένους κινδύνους σε σχέση με τη χορήγηση από το στόμα. Η ενδοαρθρική έγχυση στεροειδών μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς που οι επιθέσεις αφορούν μια ή το πολύ δύο αρθρώσεις (Schumacher & Chen, 2008).

Μπορεί η κλινική ανταπόκριση να μην είναι τόσο γρήγορη όσο αναμένεται ή μπορεί να αποδειχθεί αναγκαία η αναρρόφηση της πληγείσας άρθρωσης για τη διαγνωστική ανάλυση του αρθρικού υγρού. Σε οποιαδήποτε περίπτωση, η έγχυση της πληγείσας άρθρωσης με στεροειδή μπορεί να αποδειχθεί εξαιρετικά χρήσιμη για την ταχεία επίλυση της φλεγμονής του αρθρικού υμένα. Σε περίπτωση που περισσότερες από δύο αρθρώσεις έχουν προσβληθεί και υπάρχουν γαστρεντερικές παρενέργειες και προβλήματα στη νεφρική λειτουργία, που αποκλείουν τη χρήση των ΜΣΑΦ και της κολχικίνης, τα συστηματικά στεροειδή έχουν αποδειχθεί ευεργετικά (Groff et al, 1999). Προσοχή όμως πρέπει να δίνεται στις ενδοαρθρικές ενέσεις, οι οποίες πρέπει να χορηγούνται μόνο αν έχει αποκλειστεί κλινικά η περίπτωση σηπτικής αρθρίτιδας. Αν υπάρχει οποιαδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν καλλιέργειες μικροοργανισμών στο αρθρικό υγρό. Η ενδομυϊκή ένεση στεροειδών σ' αυτή τη περίπτωση μακράς δράσης 40 ή 80mg μπορεί να είναι πολύ αποτελεσματική, βοηθώντας στην ανακούφιση της οξείας επίθεσης (Gupta, 2002).

Η ανησυχία με τη χρήση των κορτικοστεροειδών είναι οι πολλές μακροπρόθεσμες παρενέργειες τους. Ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες επιπτώσεις περιλαμβάνουν το σύνδρομο Cushing, το σακχαρώδη διαβήτη, την υπέρταση, την οστεοπόρωση, τα πεπτικά έλκη, την αύξηση της όρεξης και την ελάττωση της ικανότητας επούλωσης των τραυμάτων, που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (Groff et al, 1990; Harvey et al, 2003). Όμως, η βραχυπρόθεσμη χρήση τους μπορεί να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της οξείας επίθεσης της ουρικής αρθρίτιδας, χωρίς να υπάρχει κίνδυνος για τις μακροπρόθεσμες παρενέργειές του. Αυτό έχει αποδειχθεί σε μια κλινική δοκιμή όπου χορηγήθηκαν από του στόματος ΜΣΑΦ (ινδομεθακίνη) μαζί με παρακεταμόλη, συγκρινόμενη με την από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδούς (πρεδνιζόνης) και παρακεταμόλης. Σε αυτήν τη μελέτη φάνηκε η χρήση της πρεδνιζόνης να είναι εξίσου αποτελεσματική με τη χρήση της ινδομεθακίνης όσον αφορά στη θεραπεία της οξείας επίθεσης και μάλιστα η πρεδνιζόνη φάνηκε να σχετίζεται με λιγότερες παρενέργειες από ότι η ινδομεθακίνη (Man et al, 2007).

Σε μια προοπτική μελέτη της οξείας ουρικής αρθρίτιδας, όπου η θεραπεία έγινε με κορτικοστεροειδή σε ασθενείς οι οποίοι είχαν αντενδείξεις στη χρήση των ΜΣΑΦ, φάνηκε να υπάρχει βελτίωση των συμπτωμάτων σε 12-48 ώρες. Η από του στόματος πρεδνιζόνη μπορεί να χορηγηθεί σε μια δόση των 30 έως 60mg ανά 24ώρο για 1 έως 3 ημέρες και μετά να αυξηθεί σε 1 έως 2 εβδομάδες. Η παρεντερική χορήγηση στεροειδών δεν έχει κάποιο θεραπευτικό πλεονέκτημα σε σχέση με την από του στόματος χορήγηση, αλλά

μπορεί να φανεί χρήσιμη όταν ο ασθενής δεν μπορεί να λάβει φάρμακα από το στόμα. Οι περισσότεροι ασθενείς θα εμφανίσουν βελτίωση της κατάστασής τους σε ένα χρονικό διάστημα των 12 έως 24 ωρών, ενώ τα συμπτώματά τους θα επαλειφθούν στις επόμενες 7 έως 10 ημέρες (Groff et al, 1990).

Η κορτικοτροπίνη εκκρίνεται από τον αδένα της υπόφυσης και διεγείρει το φλοιό των επινεφριδίων να παράγουν κορτιζόλη, κορτικοστερόνη και άλλα ανδρογόνα. Έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της οξείας ουρικής αρθρίτιδας για πολλά χρόνια. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης στον οποίο οφείλεται η αποτελεσματικότητά της στην οξεία ουρική αρθρίτιδα είναι άγνωστος. Μπορεί να οφείλεται στην απελευθέρωση των αντιφλεγμονώδη ορμονών ή στη διαμόρφωση των λευκοκυττάρων που προκαλούνται μέσω των υποδοχέων της κορτικοτροπίνης (Taylor et al, 2001). Σε κλινική δοκιμή συγκρίθηκε η χρήση ινδομεθακίνη (ΜΣΑΦ) και κορτικοτροπίνης για την αντιμετώπιση της οξείας επίθεσης ουρικής αρθρίτιδας. Στη δοκιμή αυτή φάνηκε πως η χρήση κορτικοτροπίνης επέφερε ταχύτερη ανακούφιση από τον πόνο σε σχέση με την ινδομεθακίνη. Επιπλέον, η ομάδα θεραπείας με την κορτικοτροπίνη είχε πολύ λιγότερες παρενέργειες από ότι η ομάδα με την ινδομεθακίνη (Kim et al, 2003). Ο χρόνος όμως επίλυσης μιας κρίσης με κορτικοτροπίνη είναι παρόμοιος με αυτόν των συστηματικών στεροειδών (Siegel et al, 1994).

Η κορτικοτροπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με πολλαπλά προβλήματα υγείας, συμπεριλαμβανομένης και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και του πεπτικού έλκους. Ωστόσο, η χρήση της περιορίζεται λόγω του κόστους και της διαθεσιμότητάς της, αλλά και του τρόπου χορήγησής της, που γίνεται μέσω ενδομυϊκών ενέσεων (Cannella & Mikuls, 2005). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης ως θεραπεία για πολυαρθρικές εξάρσεις, όταν η θεραπεία πρώτης γραμμής αποτυγχάνει ή αντενδείκνυται (Kim et al, 2003; Gaffo & Saag 2008). Όταν η κορτικοτροπίνη συνδυάζεται με κολχικίνη είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία της οξείας κρίσης της ουρικής αρθρίτιδας και μάλιστα προκαλεί λιγότερες παρενέργειες από ότι η ινδομεθακίνη (Kim et al, 2003). Οι επιπτώσεις της θεραπείας που συνδυάζει κολχικίνη και κορτικοτροπίνη, περιλαμβάνουν κατακράτηση υγρών, πλημμελή έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο διαβήτη, υποκαλαιμία ή και υποτροπή της ουρικής αρθρίτιδας (Kim et al 2003; Gaffo & Saag 2008).

(Πίνακας 6) Συστάσεις ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενή σε οξύ επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας

Φάρμακα	Χαρακτηριστικά ασθενούς
Μ.Σ.Α.Φ	<ul style="list-style-type: none"> • Φυσιολογική νεφρική, ηπατική και καρδιακή λειτουργία • Αποφεύγετε σε ασθενείς με γαστρεντερικά προβλήματα ή σε χρόνια αλκοολικούς ή σε ασθενείς που έχουν κάνει μεταμόσχευση οργάνου. • Χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ρινικό πολύποδα, άσθμα ή ιστορικό αλλεργίας στην ασπιρίνη
Κολχικίνη	<ul style="list-style-type: none"> • Να είναι σε θέση ο ασθενής να ξεκινήσει την θεραπεία εντός 48 ωρών από την οξεία προσβολή • Φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία • Δεν ανέχεται την θεραπεία με ΜΣΑΦ • Αποφεύγεται σε ηλικιωμένους, ασθενείς με νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία και σε άτομα που έχουν κάνει μεταμόσχευση οργάνου
Ενδοαρθρικά στεροειδή	<ul style="list-style-type: none"> • Ηλικιωμένοι ασθενείς με πολυοργανική δυσλειτουργία και περιπτώσεις οξείας μονοαρθρικής ουρικής αρθρίτιδας • Ασθενείς που δεν ανέχονται την θεραπεία με ΜΣΑΦ • Χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιπηκτική θεραπεία.
Συστηματικά στεροειδή	<ul style="list-style-type: none"> • Ηλικιωμένοι ασθενείς με οξεία πολυαρθρική ουρική αρθρίτιδα. • Ασθενείς που δεν ανέχονται την θεραπεία με ΜΣΑΦ. • Σοβαρή κρίση ουρικής αρθρίτιδας ανθεκτική στα ΜΣΑΦ και την κολχικίνη. • Συννοσηρή κατάσταση που περιορίζει την χρήση των ΜΣΑΦ ή της κολχικίνης (καρδιακή δυσλειτουργία, υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια, πεπτικό έλκος, γαστρεντερική αιμοραγία, ηπατική ανεπάρκεια, αλκοολισμός, τάση για αιμοραγία, από του στόματος αντιπηκτικά, μεταμόσχευση οργάνου/η κυκλοσπορίνη προκαλεί ουρική αρθρίτιδα)

Πηγή: Kim et al, 2003; Kerr, 2003; Schlesinger et al, 2002; Fam , 1998; Ahern et al, 1987; Groff et al 1990; Siegel et al, 1994; Fam, 1997

4.3 Μακροπρόθεσμη θεραπεία μείωσης του ουρικού οξέος

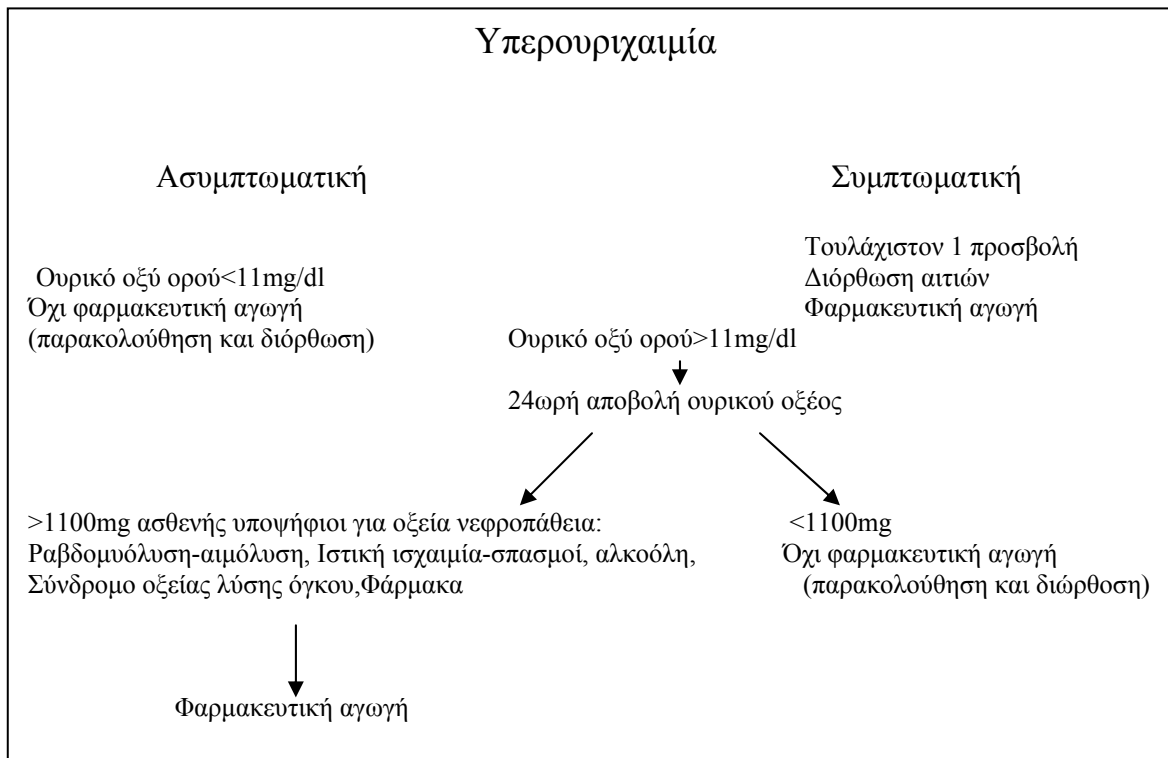
Η ουρική αρθρίτιδα είναι συνήθως μια επαναλαμβανόμενη διαταραχή, με τις μελέτες να δείχνουν ότι υπάρχει υποτροπή στο 62% μέσα στον πρώτο χρόνο μετά την πρώτη οξεία προσβολή της ουρικής αρθρίτιδας, με αύξηση στο 78% μέσα σε 2 χρόνια και 89% μέσα σε 5 χρόνια, σε ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία με παράγοντες που μειώνουν το ουρικό οξύ (McGill, 2000). Με τη διαχείριση και επίλυση της οξείας κρίσης της ουρικής αρθρίτιδας, δε γίνεται και ο τερματισμός της υποκείμενης νόσου. Οι κρύσταλλοι συνήθως παραμένουν στην άρθρωση μετά την αντιμετώπιση της οξείας φάσης (Schumacher & Chen, 2008). Το πρώτο βήμα για την αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας είναι η διερεύνηση του αιτίου της, με σκοπό την ανεύρεση αναστρέψιμων παραγόντων (Ζιάκας, 2004). Η υποκείμενη μεταβολική κατάσταση απαιτεί μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος ορού σε τέτοιο σημείο ώστε να καταστραφούν οι κρύσταλλοι του ουρικού μονονατρίου αλλά και να περιοριστεί ή να προληφθεί η εμφάνιση νέων εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας (Schumacher & Chen, 2008). Αυτό βασίζεται στην έννοια ότι η εναπόθεση κρυστάλλων προκαλεί οξεία και χρόνια φλεγμονή και ότι η διάλυση αυτών των κρυστάλλων συνδέεται με τη βελτίωση της κλινικής κατάστασης (Perez-Ruiz & Lioté, 2007). Επειδή τα οφέλη της θεραπείας για τη μείωση του ουρικού οξέος δε φαίνονται αμέσως και στις περισσότερες περιπτώσεις η θεραπεία διαρκεί για πολλούς μήνες έως αρκετά χρόνια, είναι σημαντικό να ενισχυθεί η τήρηση του προγράμματος θεραπείας, ιδιαίτερα υπό το πρίσμα των γεγονότων ότι μια παροδική αλλά ουσιαστική αύξηση του κινδύνου μιας νέας κρίσης ουρικής αρθρίτιδας παρουσιάζεται με την έναρξη της θεραπείας για τη μείωση του ουρικού οξέος (Becker & Ruoff, 2010).

Η θεραπεία με παράγοντες που μειώνουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος συνιστάται σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα, πολυαρθρική ή τοφοδείς επιθέσεις ουρικής αρθρίτιδας, ακτινολογική βλάβη της άρθρωσης ή σοβαρή υπερουριχαιμία. Μια προσέγγιση της θεραπείας αποτελεί η χρήση αντιφλεγμονωδών παραγόντων για την πρόληψη νέων εξάρσεων που διατηρείται για τουλάχιστον 6 μήνες και πολύ πιθανόν να φτάσει και τον ένα χρόνο (Schlesinger et al, 2009). Η αντιπερουριχαιμική θεραπεία αποτελεί μια άλλη προσέγγιση για την πρόληψη της ουρικής αρθρίτιδας. Σε έναν τυπικό πληθυσμό ασθενών αυτό μπορεί να επιτυγχάνεται με έναν από δύο τρόπους: με την αύξηση της έκκρισης του ουρικού οξέος στα ούρα με τη χρήση των ουρικοζουρικών παραγόντων ή με τη μείωση της παραγωγής του ουρικού οξέος επιδρώντας στο μεταβολισμό των πουρινών (Clive,

2000). Σε ασθενείς με ασυμπτωματική υπερουριχαιμία και έλλειψη ουρικής αρθρίτιδας, η προληπτική θεραπεία δεν ενδείκνυται. Εκτός από την εμφάνιση των οξέων επιθέσεων, όταν δεν εφαρμόζεται θεραπεία, τόφοι εμφανίζονται μέσα σε 3-10 χρόνια (Emmerson 1996; Bull & Scott, 1989; Van Lieshout-Zuidema & Breedveld, 1993). Σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη εξετάστηκαν 267 ασθενείς που είχαν υποστεί τουλάχιστον μία επίθεση ουρικής αρθρίτιδας πριν από την αντιυπερουριχαιμική θεραπεία. Στην έρευνα αυτή διαπιστώθηκε ότι σχεδόν το 100% των ασθενών που το ουρικό οξύ ορού παρέμενε στα 10mg/dl ή περισσότερο είχαν μια οξεία υποτροπή ουρικής αρθρίτιδας μέσα σε ένα χρόνο. Από την άλλη, στους ασθενείς στους οποίους το ουρικό οξύ ορού μειώθηκε μετά την αντιυπερουριχαιμική θεραπεία στα 6 mg/dl ή χαμηλότερα, μόνο ένα ποσοστό 20% εμφάνισε ξανά επίθεση οξείας ουρικής αρθρίτιδας σε ένα χρόνο (Shoji et al, 2004). Δεν υπάρχει ενιαία συμφωνία για το πότε ένας ασθενής πρέπει να λαμβάνει φάρμακα για τη μείωση του ουρικού οξέος. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι αυτή η θεραπεία πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την εμφάνιση 3-4 επιθέσεις οξείας ουρικής αρθρίτιδας το χρόνο (Fam, 1995). Ωστόσο, άλλοι υποστηρίζουν ότι αυτή η θεραπεία είναι οικονομικά αποδοτική ακόμα και αν ο ασθενής έχει μια επίθεση το χρόνο (Ferraz, 1995). Σαφείς ενδείξεις για την έναρξη της θεραπείας μείωσης του ουρικού οξέος περιλαμβάνουν:

- Περιοδικές συχνές επιθέσεις οξείας ουρικής ουρικής αρθρίτιδας, τουλάχιστον 2-3 ανά έτος.
- Κλινικές ενδείξεις τόφων, νεφρολιθίασης ή χρόνιας βλάβης της άρθρωσης.
- Υφιστάμενη νεφρική νόσος.
- Νεαρή ηλικία του ασθενούς με υπερουριχαιμία και σημαντικό οικογενειακό ιστορικό νεφρικής ή καρδιακής νόσου (Gupta, 2002).

Εικόνα 24: Διαχείριση Υπερουριχαιμίας



(Ζιάκας, 2004)

4.3.1 Θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η θεραπεία για τη μείωση του ουρικού οξέος πρέπει να εφαρμόζεται ώστε τα επίπεδά του στο πλάσμα να φτάσουν κάτω από τα πρόθυρα του κορεσμού του στα σωματικά υγρά (Perez-Ruiz et al, 2002). Παρόλα αυτά, υποστηρίζεται ότι για να προληφθούν περεταίρω επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας και να ενισχυθεί η κινητοποίηση των κρυστάλλων του ουρικού μονονατρίου, θα πρέπει τα επίπεδα του ουρικού οξέος να βρίσκονται σε συγκεκριμένα επίπεδα. Ο στόχος είναι το ουρικό οξύ να φτάσει περίπου στα 6 mg/dl ορού, καθώς αυτό συνδέεται με μειωμένη πιθανότητα νέων επιθέσεων οξείας ουρικής αρθρίτιδας (Sarawate et al, 2006; Shoji et al, 2004). Επιπλέον, επίτευξη επιπέδων 5 mg/dl ορού σε τοφιοειδή ουρική αρθρίτιδα ενδέχεται να συνδέεται με μια ταχύτερη εξαφάνιση των τόφων (Li-Yu et al, 2001; Perez-Ruiz et al, 2002). Μόλις οι συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος μειωθούν θα πρέπει να γίνεται τακτική αξιολόγηση και η συχνότητα να είναι ανάλογη με το αν οι συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος ορού παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα και εάν ο ασθενής έχει καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση και η υπερλιπιδαιμία ή αν έχει νεφρική ανεπάρκεια, καταστάσεις που είναι συχνές σε άτομα με ουρική αρθρίτιδα (Emmerson, 1996).

4.3.2 Ουρικοζουρικοί παράγοντες

Οι ουρικοζουρικοί παράγοντες δρουν αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του ουρικού οξέος από τα νεφρικά σωληνάρια με αποτέλεσμα να αυξάνουν την νεφρική του απέκκριση. Εφόσον τα φάρμακα αυτά χορηγούνται συνεχώς, η συχνότητα των κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας ελαττώνεται, ενώ παρατηρείται και μείωση του μεγέθους των τόφων (Εθνικό Συνταγολόγιο, 2007). Τα δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι η προβενεσίδη και η σουλφιπυραζόμη. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που η υπερουριχαιμία είναι αποτέλεσμα της μειωμένης απέκκρισης του ουρικού οξέος (800mgr/24h) (Pittman et al, 1999; Cannella & Mikuls, 2005). Παρόλο που τα φάρμακα αυτά είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά, όταν προκαλείτε έντονη ουρικοζουρία μπορεί να οδηγήσει σε εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού οξέος στα νεφρικά σωληνάρια, νεφρολιθίαση ακόμα και νεφρική ανεπάρκεια (Wortman & Schumacher, 2005). Για τη μείωση αυτού του κινδύνου, η χορήγηση αυτών των ουσιών θα πρέπει να ξεκινά με μικρές δόσεις και σταδιακά να αυξάνεται (Wortmann, 2005). Η σταδιακή αυτή αύξηση θα πρέπει να γίνεται σε ένα διάστημα 2 έως 4 εβδομάδων (Emmerson, 1996; Fam, 1990; Fam, 1998; Fam, 2001; Wallace & Singer, 1988).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ουρικοζουρικούς παράγοντες είναι αναγκαίο επίσης να καταναλώνουν το λιγότερο 8 ποτήρια υγρών την ημέρα. Αυτή η πρακτική θα πρέπει να διατηρηθεί το λιγότερο για τις πρώτες 4-6 εβδομάδες της θεραπείας, αφού τότε υπάρχει ο μεγαλύτερος κίνδυνος σχηματισμού ουρικών λίθων (Fam, 1995; Perkins & Jones, 1999). Τα ούρα πρέπει να έχουν μεγάλο όγκο και να εξεταστεί αν χρειάζεται να γίνει αλκαλοποίησή τους (Wortmann, 2005). Η διαλυτότητα των κρυστάλλων του ουρικού οξέος αυξάνεται όταν το PH των ούρων γίνεται πιο αλκαλικό. Αντίθετα, όξινα ούρα κορεσμένα σε ουρικό οξύ μπορεί να οδηγήσουν στον αυθόρμητο σχηματισμό λίθων (Pittman et al, 1999). Επιπλέον, η χορήγηση των παραγόντων αυτών θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ιστορικό νεφρολιθίασης, ενώ είναι αναποτελεσματικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (Wortmann, 2005). Επίσης, δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με παραγωγή ούρων μικρότερη από 1ml ανά λεπτό και με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 50ml ανά λεπτό (0.84ml ανα δευτερόλεπτο) (Pittman et al, 1999).

Η φυσιολογική μείωση της νεφρικής λειτουργίας που εμφανίζεται με τη γήρανση συχνά περιορίζει τη χρήση των ουρικοζουρικών παραγόντων στους ηλικιωμένους (Pittman et al, 1999). Γι' αυτό είναι πιο συνηθισμένη και ενδείκνυται σε νεότερους ασθενείς και σε

ασθενείς με πρωτοπαθή ουρική αρθρίτιδα (Wortman & Schumacher, 2005). Οι πιο σημαντικές παρενέργειες περιλαμβάνουν εξάνθημα, γαστρεντερικές διαταραχές και σχηματισμό λίθων ουρικού οξέος (Wortmann, 2002). Ο μακροπρόθεσμος έλεγχος του ουρικού οξέος δεν είναι ιδανικός για περίπου το 25% των ασθενών που χρησιμοποιούν τους ουρικοζουρικούς παράγοντες στη μακροχρόνια θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (Emmerson, 1996).

Η προβενεσίδη είναι ένας εναλλακτικός αναστολέας του μεταφορέα οργανικών ανιόντων και ουρικού οξέος (URAT-1) και έχει χρησιμοποιηθεί για δεκαετίες στη θεραπεία της χρόνιας ουρικής αρθρίτιδας. Είναι διαθέσιμος στις ΗΠΑ, στον Καναδά, στη Γαλλία και στη Γερμανία (Pérez-Ruiz, 2002). Σε μια δόση του 1-2 gr την ημέρα επιτυγχάνεται ικανοποιητικός έλεγχος σε 60 με 80% των ασθενών. Είναι απίθανο να είναι αποτελεσματική εάν η κρεατινίνη ορού του ασθενή είναι μεγαλύτερη από 24mg/dl (Emmerson, 1996). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι λόγω της επίδρασης που έχει στη νεφρική λειτουργία, εμποδίζει τη σωληναριακή απέκκριση άλλων οργανικών οξέων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα πενικιλίνης, κεφαλοσπορίνης, σουλφοναμίδων και ινδομεθακίνης (Pittman & Pharm, 1999), γι αυτό κλινικά χρησιμοποιείται για να αυξήσει τα επίπεδα των αντιβιοτικών στο αίμα (Mycek et al, 2003). Μπορεί επίσης να επηρεάσει και τα επίπεδα άλλων φαρμάκων στον ορό, όπως είναι η ναπροξένη, η φουροσεμίδα, τα θειαζιδικά και τα διουρητικά (Jansen & Reinders, 2007).

Φαίνεται ότι η προβενεσίδη μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα με περισσότερους από έναν τρόπο. Εκτός από την επίδραση που έχει στα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό μέσω της επιρροής που έχει στη νεφρική του απέκκριση, μπορεί να επηρεάσει και τη φλεγμονή μέσω της αναστολής των καναλιών pannexin1. Τα κανάλια αυτά, μέσω της αλληλεπίδρασής τους με τον υποδοχέα πουρινεργικών P2X7, είναι εμπλεκόμενα με την ενεργοποίηση της φλεγμονής (Kanneganti et al, 2007; Locovei et al, 2007; Pelegriin & Surprenant, 2006). Τα pannexin αποτελούν μια οικογένεια πρωτεϊνών των σπονδυλωτών, δρουν σαν κανάλια διαμεμβρανικά συνδέοντας τον ενδοκυττάριο και τον εξωκυττάριο χώρο και επιτρέπουν την διέλευση μικρών μορίων και ιόντων (Panchin et al, 2000). Η σουλφοπυραζόνη από την άλλη είναι ένας ουρικοζουρικός παράγοντας ο οποίος όμως σχετίζεται με την φαινυλβουταζόνη. Ο λόγος είναι ότι μπορεί να δράσει και σαν αντιαιμοπεταλικό φάρμακο. Για αυτόν το λόγο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι είναι σε αγωγή με αντιπηκτικά φάρμακα ή έχουν προβλήματα αιμορραγίας. Επίσης, μπορεί να προκαλέσει

προβλήματα στο γαστρεντερικό σύστημα και θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε άτομα με πεπτικό έλκος (Pittman et al 1999). Αυτοί οι παράγοντες θα μπορούσαν να είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα που παράλληλα έχουν υπέρταση ή υπερλιπιδαιμία (Bieber & Terkeltaub, 2004; Schlesinger, 2004).

4.3.3 Αναστολείς της ξανθίνης

Η κατηγορία των ουσιών αυτών παραμένει ως φάρμακο επιλογής για τη μακροχρόνια θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας, κυρίως λόγω της ευκολίας της διαχείρισης της υπερουριχαιμίας, αλλά και λόγω των ελάχιστων παρενεργειών που δημιουργούν (Nuki, 1999). Η οξειδάση της ξανθίνης είναι ένα ένζυμο που καταλύει την οξείδωση της υποξανθίνης σε ξανθίνη και την οξείδωση της ξανθίνης σε ουρικό οξύ, τα οποία αποτελούν τα δύο τελευταία στάδια της βιοσύνθεσης του ουρικού οξέος (Pacher et al, 2006). Οι αναστολείς της ξανθίνης δρουν ανταγωνιστικά και αναστέλλουν το σχηματισμό του ουρικού οξέος προκαλώντας αύξηση της ξανθίνης και της υποξανθίνης (Allopurinol, 2010). Το ουρικό οξύ είναι λιγότερο υδατοδιαλυτό από τις πρόδρομες ουσίες του. Όταν αναστέλλεται η δράση της οξειδάσης της ξανθίνης τα παράγωγα πουρίνης που κυκλοφορούν (ξανθίνη και υποξανθίνη) είναι περισσότερο διαλυτά και επομένως υπάρχει μικρότερη πιθανότητα να καθιζάνουν (Mycek et al, 2003). Οι επιρροές που έχουν, οδηγούν σε μείωση του ουρικού οξέος του ορού και σε αντίθεση με τους ουρικοζουρικούς παράγοντες, δεν εξαρτώνται από τη νεφρική λειτουργία (Emmerson, 1996; Fam, 1990; Fam, 1998; Rosenthal & Ryan, 1995). Η αλλοπουρινόλη ανήκει στην κατηγορία των ουσιών αυτών και αποτελεί ένα διαρθρωτικό ισομερές της υποξανθίνης, που αναστέλλει το σχηματισμό του ουρικού οξέος (Dalbeth & Stamp, 2007).

Χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής τα τελευταία 50 χρόνια στους περισσότερους ασθενείς με χρόνια ουρική αρθρίτιδα (Schlesinger et al, 2009). Δε χρησιμοποιείται σε ασυμπτωματική υπερουριχαιμία, αλλά ενδείκνυται για μακροχρόνια χρήση στην αντιπερουριχαιμική θεραπεία αφού φαίνεται να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος, νεφρολιθιάσεις και νεφρική ανεπάρκεια (Falasca, 2006). Συγκεκριμένα, είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερουριχαιμίας και της δευτεροπαθούς υπερουριχαιμίας, όπως αυτή που συνδέεται με κάποιες κακοήθειες (εκείνες στις οποίες παράγονται μεγάλες ποσότητες πουρινών) και τη νεφρική νόσο. Απορροφάται πλήρως μετά τη χορήγησή της από το στόμα. Η φαρμακολογική της δράση προέρχεται από δύο σύμπλοκα, την αλλοπουρινόλη και την οξυπουρινόλη, που είναι αρχικός μεταβολίτης της. Και τα δύο σύμπλοκα έχουν την

ικανότητα να αναστέλλουν την οξειδάση της ξανθίνης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αλλοπουρινόλης είναι μικρός (2 ώρες), ενώ της οξυπουρινόλης είναι μεγάλος (15 ώρες). Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να είναι αποτελεσματική με μία μόνο δόση ημερησίως. Το φάρμακο και ο μεταβολίτης του απεκκρίνονται από τα ούρα και τα κόπρανα (Mycek et al, 2003).

Όταν αρχίζει η χορήγηση της, η ασφαλέστερη επιλογή είναι να ξεκινήσει ο ασθενής με μια δόση 100mg ημερησίως και να αυξάνεται σταδιακά η δόση της ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης οξείας κρίσης ουρικής αρθρίτιδας (Schumacher & Chen, 2008). Οι δόσεις αυξάνονται κάθε 2-4 εβδομάδες και μπορεί να φτάσει τη μέγιστη δόση των 800mg την ημέρα για να επιτευχθούν τα επιθυμητά επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό. Ο στόχος δηλαδή της θεραπείας δεν είναι η επίτευξη μιας συγκεκριμένης δόσης αλλοπουρινόλης (Terkeltaub, 2010). Η μέση δόση είναι 200-300mg την ημέρα για ασθενείς με ήπια ουρική αρθρίτιδα και 400-600mg την ημέρα για άτομα με τοφοειδή ουρική αρθρίτιδα μέτριας σοβαρότητας (Bruce et al, 2010). Τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον όρο του ασθενή θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς ώστε να διατηρηθεί η κατάλληλη δόση του φαρμάκου αυτού. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, καθώς και ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, προβλέπονται εν γένει χαμηλότερες δόσεις αλλοπουρινόλης (Gaffo & Saag, 2008). Είναι γενικά καλά ανεκτό περίπου το 20% των ασθενών να εμφανίζουν κάποιες ανεπιθύμητες παρενέργειες από τη θεραπεία με αλλοπουρινόλη (Wortmann, 2005). Η πιο σοβαρή παρενέργεια που μπορεί να συμβεί είναι ένα σπάνιο σύνδρομο υπερευαισθησίας που εκδηλώνεται με πυρετό, εξανθήματα, ηωσινοφιλία, ηπατίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο. Ο ακριβής μηχανισμός της αλλοπουρινόλης που είναι υπεύθυνος για αυτό το σύνδρομο δεν είναι απόλυτα σαφής. Αυτό που έχει προταθεί είναι σχετικά με την αυξημένη οξυπουρινόλη στον ορό καθώς και με την ανοσολογική διαδικασία (Young, 1974).

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη του συνδρόμου υπερευαισθησίας (Kramer et al, 2003). Η αλλοπουρινόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αλλά οι δόσεις πρέπει να είναι χαμηλότερες σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές που υπάρχουν για τέτοιους ασθενείς (Hande et al, 1984). Η αλλοπουρινόλη αποτελεί επίσης ένα στήριγμα για την πρόληψη των επαναλαμβανόμενων κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας. Η έλλειψη μακροπρόθεσμων δεδομένων για την επίδραση της αλλοπουρινόλης στη συχνότητα των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας ή η επίδρασή του στα επίπεδα του

ουρικού οξέος στον ορό αποτελεί έκπληξη, δεδομένου μάλιστα του γεγονότος ότι έχει σπάνιες σοβαρές παρενέργειες (Arellano et al, 1993; Singer & Wallace, 1986). Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι μειώνει σε σύντομο χρονικό διάστημα το ουρικό οξύ στον ορό (Perez-Ruiz et al, 1998) και υπάρχει καλά τεκμηριωμένη σχέση μεταξύ των επιπέδων του ουρικού οξέος και της επαναλαμβανόμενης επίθεσης της ουρικής αρθρίτιδας (Campion et al, 1987). Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα και την κλινική εμπειρία, φαίνεται ότι η αλλοπουρινόλη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη επαναλαμβανόμενων κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας.

(Πίνακας 7) Μείωση του ουρικού οξέος- Θεραπεία συντήρησης

Φάρμακα	Ενδείξεις	Περιορισμοί στη χρήση/ Παρενέργειες
Ουρικοζουρικοί παράγοντες	<ul style="list-style-type: none">• Ηλικία κάτω των 60.• Πρωτογενής υπερουριχαιμία• Συχνά επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας• φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($\geq 50\text{ml/min}$) και απέκκριση του ουρικού οξέος ($< 700\text{mg}/24\text{h}$)• Χωρίς ιστορικό ουρολιθίασης ή υπερβολικής απέκκρισης ουρικού οξέος• Αλλεργία ή δυσανεξία στην θεραπεία με αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης.• Συνδυασμένη θεραπεία με αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης σε ασθενείς με εκτεταμένες τοφοειδείς καταθέσεις	<ul style="list-style-type: none">• Απαραίτητη η κατανάλωση 8 ποτηριών νερού/ημέρα για τις πρώτες 4-6 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας για μείωση του κινδύνου ουρολιθίασης.• Κυριότερες παρενέργειες• Εξανθήματα• Γαστρεντερικές διαταραχές• Ουρολιθίαση• Νεφρωσικό σύνδρομο• Χαμηλές δόσεις ασπιρίνης μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα των ουρικοζουρικών παραγόντων εάν λαμβάνονται ταυτόχρονα
Αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης	<ul style="list-style-type: none">• Σοβαρές ή επαναλαμβανόμενες κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας παρά τις αλλαγές στο τρόπο ζωής και τα μέτρα• Υπερουριχαιμία οφειλόμενη στην υπερπαραγωγή ουρικού οξέος (περιλαμβανομένων γενετικών και επίκτητων αιτιών)• Ασθενείς με μεταμόσχευση σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη.• Παρουσία ή ιστορικό χρόνιας τοφοειδούς ουρικής αρθρίτιδας ή/και εμφάνιση επιπλοκών όπως: νεφροπάθεια, νεφρολιθίαση, νεφρική ανεπάρκεια• Επαναλαμβανόμενες ουρολιθιάσεις από οξαλικό ασβέστιο• Μη ανταπόκρισης σε θεραπεία με ουρικοζουρικούς παράγοντες	<ul style="list-style-type: none">• Εξάνθημα• Γαστρεντερικές διαταραχές• Πιθανότητα εμφάνισης σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας• Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα (αζαθειοπρινη και 6-μερκαπτοπουρίνη)

Πηγή: (Fam, 1998; Thompson et al, 1962; Van Doornum et Ryan, 2000)

4.4 Τρόπος ζωής

Η ουρική αρθρίτιδα είναι μια από τις πιο συχνές μορφές φλεγμονώδους αρθρίτιδας. Υπάρχουν ποικίλοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου αλλά και της υπερουριχαιμίας μέσω της διατροφής, όπως και της υπερβολικής κατανάλωσης οινοπνεύματος (Roddy, 2008). Η συλλογή δεδομένων δείχνει ότι υπάρχει αύξηση του επιπολασμού της ουρικής αρθρίτιδας, που δυνητικά οφείλεται στις πρόσφατες αλλαγές στη διατροφή και στον τρόπο ζωής, την προώθηση και βελτίωση της ιατρικής περίθαλψης και την αύξηση της μακροζωίας (Saag & Choi, 2006). Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής οδηγούν σε μια αύξηση των παραγόντων κινδύνου ουρικής αρθρίτιδας, όπως είναι η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, η υπέρταση και η κατανάλωση οινοπνεύματος (Roddy et al, 2007). Στοιχεία δείχνουν μια σαφή σχέση ανάμεσα στη διατροφή και τον τρόπο ζωής και την ανάπτυξη της υπερουριχαιμίας και ουρικής αρθρίτιδας (Saag & Choi, 2006). Γι αυτόν το λόγο, τα τελευταία χρόνια έχουν εξεταστεί εκτενώς από ερευνητές οι παράγοντες του τρόπου ζωής πριν την εμφάνιση της ουρικής αρθρίτιδας, εξετάζοντας κυρίως, αν έχουν αιτιολογικό χαρακτήρα για την εμφάνιση της νόσου.

Οι παράγοντες κινδύνου φαίνεται να είναι πιο κρίσιμοι σε ουρική αρθρίτιδα όπου η έκθεση σε παράγοντες κινδύνου και η υπερουριχαιμία είναι παρατεταμένη. Αντίθετα, λιγότερο κρίσιμοι είναι σε υπερουριχαιμία όπου τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο πλάσμα μπορεί απλά να αντανakλούν τον τρέχοντα τρόπο ζωής (Roddy, 2008). Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση των ερευνητών αποτελεί ο αυξημένος επιπολασμός της ουρικής αρθρίτιδας και της υπερουριχαιμίας στις αστικές περιοχές σε σχέση με τις αγροτικές. Παρόμοια, η υπερουριχαιμία και η ουρική αρθρίτιδα έχουν εξέχουσα θέση σε πόλεις που είναι οικονομικά αναπτυγμένες σε σχέση με τις λιγότερο αναπτυγμένες. Αντίστοιχα και η κατανάλωση κρέατος, θαλασσινών και οινοπνεύματος ήταν μεγαλύτερη σε κατοίκους της πόλης σε σχέση με της υπαίθρου και στις οικονομικά αναπτυγμένες πόλεις σε σχέση με τις λιγότερο αναπτυγμένες. Συμπερασματικά, η εμφάνιση της ουρικής αρθρίτιδας και της υπερουριχαιμίας έχει στενή σχέση με την οικονομική ανάπτυξη αλλά και με το γενικότερο τρόπο ζωής. Η επικράτηση και η συχνότητα εμφάνισής της συνδέονται με τις αλλαγές που συμβαίνουν στον τρόπο ζωής (δίαιτα πλούσια σε πουρίνες, αυξημένη κατανάλωση οινοπνεύματος) στα πλαίσια της οικονομικής ανάπτυξης (Nan et al, 2006).

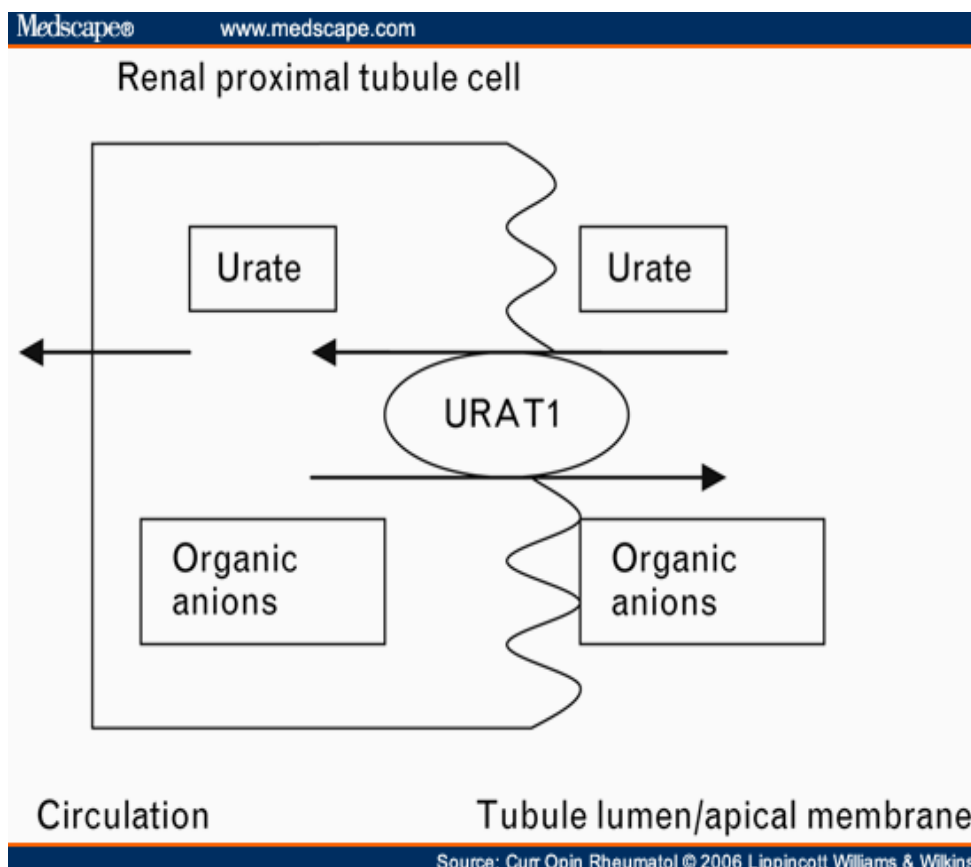
Όπως και άλλες μεταβολικές διαταραχές, έτσι και η ουρική αρθρίτιδα επιδέχεται αλλαγές στη διατροφή και στον τρόπο ζωής, όπως επίσης και φαρμακευτική αγωγή. Καθώς περισσότερα στοιχεία είναι διαθέσιμα σχετικά με τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου και συνοσηρότητας της ουρικής αρθρίτιδας, η ενσωμάτωση των εν λόγω δεδομένων σε στρατηγικές διαχείρισής της μπορεί να καταστούν αναγκαίες (Saag & Choi, 2006). Αυτές οι στρατηγικές είναι παρόμοιες με αυτές για τη διαχείριση της υπέρτασης (August, 2003) και το διαβήτη τύπου 2 (Kasper et al, 2004). Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής είναι φθηνές και ασφαλείς και όταν συνδυάζονται με φαρμακευτική αγωγή μπορεί να οδηγήσουν σε καλύτερο έλεγχο αυτής της διαταραχής (Saag & Choi, 2006). Οι συστάσεις για την τροποποίηση του τρόπου ζωής για τη θεραπεία ή την πρόληψη της ουρικής αρθρίτιδας, είναι παρόμοιες με εκείνες για την πρόληψη ή τη θεραπεία άλλων σοβαρών χρόνιων παθήσεων. Οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνουν την απώλεια βάρους, την τροποποίηση της διατροφής, τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και τροποποίηση στο σχήμα της φαρμακευτικής αγωγής. Έτσι, τα καθαρά οφέλη για την υγεία από τις γενικές συστάσεις για τον τρόπο ζωής αναμένεται να είναι ακόμη μεγαλύτερα σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα στους οποίους συνυπάρχουν αντίσταση στην ινσουλίνη, διαβήτη, παχυσαρκία και υπέρταση (Choi et al, 2005; Willett & Stampfer, 2003; Saag & Choi, 2006).

Οι δύο διορθώσιμοι παράγοντες του τρόπου ζωής που έχουν μεγαλύτερη επίδραση στα επίπεδα του ουρικού οξέος είναι το σωματικό βάρος και η κατανάλωση οινοπνεύματος. Υπάρχει μια σαφής συσχέτιση της παχυσαρκίας και της υπερουριχαιμίας (το 3.4% των ασθενών που το σχετικό τους βάρος ήταν κάτω από την 20^η εκατοστιαία θέση είχαν υπερουριχαιμία συγκριτικά με το 11.4% των ατόμων που το σχετικό τους βάρος ήταν πάνω από την 80^η). Επίσης, είναι γνωστή (και θα αναφερθεί παρακάτω) η σχέση του οινοπνεύματος και των επιπέδων του ουρικού οξέος, το οποίο επηρεάζει την απέκκρισή του από τους νεφρούς και την παραγωγή του. Η απώλεια βάρους και η αποφυγή της παχυσαρκίας, ο περιορισμός τροφίμων πλούσιων σε πουρίνες και του οινοπνεύματος μειώνουν το ουρικό οξύ αλλά δεν έχουν δημοσιευτεί τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα αυτής της προσέγγισης (McGill, 2000).

Υπάρχουν διαφορετικές γενετικές και διαιτητικές συνεισφορές για υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα. Συγκεκριμένα τα επίπεδα του ουρικού οξέος σχετίζεται με το συνολικό βάρος του σώματος, ενώ η ουρική αρθρίτιδα σχετίζεται με την κεντρική παχυσαρκία ανεξάρτητα από το δείκτη μάζας σώματος (Lyu et al, 2003). Υπάρχουν λίγες μελέτες που έχουν διερευνήσει την μείωση του βάρους στα πλαίσια της διαιτητικής

διαχείρισης της ουρικής αρθρίτιδας χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Η γρήγορη απώλεια βάρους μέσω της δίαιτας μπορεί να προκαλέσει κέτωση με επακόλουθο την υπερουριχαιμία και την οξεία ουρική αρθρίτιδα (Nicholls et Scott, 1972; Machlachlan et Rodnan, 1967). Μέσω κάποιων πρόσφατων ανακαλύψεων που έγιναν στον τομέα της μοριακής βιολογίας, βρέθηκε ότι οι κυτταρικοί μηχανισμοί πίσω από τη μακρά αναγνωριζόμενη ικανότητα της κέτωσης είναι υπεύθυνοι για τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος. Συγκεκριμένα, η χαρακτηριστική αυτή άποψη βασίζεται στο γεγονός ότι ο ουρικός μεταφορέας-1 (URAT-1) αποτελεί ένα μεταφορέα χωρίς καθαρό ηλεκτρικό φορτίο, που εμπλέκεται κεντρικά στην εκ νέου επαναρρόφιση των ούρων στον αυλό των μεμβρανών των εγγύς σωληναρίων των νεφρών. Η άμεση κατανάλωση οινοπνεύματος προκαλεί προσωρινή κατάσταση αυξημένου γαλακτικού οξέος και επίσης άμεσα και δυνητικά ενεργοποιεί την οξείδωση των κετονών μέσω της νηστείας (συνδέεται συχνά με βαριά κατανάλωση οινοπνεύματος). Τα κετοξέα όχι μόνο ανταγωνίζονται το ουρικό οξύ που ετοιμάζεται να εκκριθεί, αλλά επίσης ενεργοποιούν τα εγγύς σωληνάρια για εκ νέου επαναρρόφιση του ουρικού, ενεργοποιώντας τη λειτουργία των προς ανταλλαγή οργανικών ανιόντων URAT-1 (ουρικού μεταφορέα - 1) (Bieber & Terkeltaub, 2004; Choi, 2005; Fam, 2002; Enomoto et al, 2002; Rafey et al, 2003).

Εικόνα 23: Κυτταρικός μηχανισμός ανταλλαγής ιόντων



Ο URAT-1 βρίσκεται στην ακραία πλασματική μεμβράνη των εγγύς σωληναρίων των νεφρών και αποτελεί τον κεντρικό παράγοντα επαναρρόφησης του ουρικού οξέος στα σωληνάρια (με τη μορφή ανιόντος) του αυλού, σε αντάλλαγμα με τα ενδοκυτταρικά οργανικά ανιόντα. Η διαδικασία της εκ νέου επαναρρόφησης, μεταφοράς του ουρικού οξέος διαμέσου του URAT-1 ενεργοποιείται από υψηλά φορτία γαλακτικού και άλλων οργανικών ανιόντων. Παρόλα αυτά, είναι γνωστό ότι δραστηριότητες όπως η βαριά χρήση οινοπνεύματος, η κέτωση και η παρατεταμένη αναερόβια μυϊκή δραστηριότητα ανήκουν στις καταστάσεις που προωθούν την εκ νέου επαναρρόφηση του (Lee et al, 2006). Σε παχύσαρκους ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα η προοδευτική και σταδιακή απώλεια βάρους μπορεί να μειώσει την συγκέντρωση του ουρικού οξέος και κατά συνέπεια την συχνότητα και την σοβαρότητα των οξέων επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας (Nicholls et Scott, 1972; Machlachlan et Rodnan, 1967). Επιπλέον υπάρχουν οφέλη για την υγεία των παχύσαρκων ασθενών με ουρική αρθρίτιδα που είναι πιο σημαντικά και από την μείωση του ουρικού οξέος (Pasanisi et al, 2001).

Οι παράγοντες του τρόπου ζωής και η συνεχής δράση τους μπορεί να οδηγήσει σε πιο προβληματικές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Σε αυτούς πιθανόν να οφείλονται οι σημαντικές διακυμάνσεις στις εκδηλώσεις της ουρικής αρθρίτιδας και το γεγονός ότι ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν πιο σοβαρή μορφή της νόσου από άλλους (Roddy, 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

5.1 Ιστορική Αναδρομή

Η ουρική αρθρίτιδα αποτελεί μια πάθηση που ξεκίνησε να γίνεται γνωστή και σαν πάθηση των προνομιούχων τον 13 αιώνα. Αυτό βασίστηκε στο γεγονός ότι κυρίως το κρέας και το αλκοόλ, σημαντικοί παράγοντες για την εμφάνιση της πάθησης, αποτελούσαν βασικό κομμάτι του ημερήσιου σιτηρεσίου των πλούσιων, των ευγενών και των βασιλιάδων εκείνης της εποχής (Nuki et Simkin, 2006).

Αυτό στη συνέχεια επιβεβαιώθηκε από την έρευνα Medici, μια διεπιστημονική αρχαιολογική και παλαιοπαθολογική μελέτη, όπου βασίστηκε στα ιατρικά στοιχεία που συλλέχθηκαν από τα οστά 49 ατόμων που ανήκαν στους Μεγάλους Δούκες των Μεδίκων τον 13 αιώνα μ.Χ. Αυτή η χαρακτηριστική μελέτη έδωσε την ευκαιρία στην ανθρωπότητα να μελετήσει τον τρόπο ζωής και διατροφής που ακολουθούσαν και τα προβλήματα υγείας που αντιμετώπιζαν τα άτομα που απολάμβαναν κάποιου είδους οικονομική άνεση κατά την ιταλική Αναγέννηση, καθώς και την ηλικία στην οποία εμφανίζονταν συνήθως (Fornaciari et al, 2005, Fornaciari et al, 2006, Fornaciari et al, 2007).

Εκτός όλων των άλλων λοιπών, αρκετά από τα μέλη αυτής της οικογένειας έπασχαν από αρθρικές παθήσεις, που χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερα έντονους πόνους σε χέρια, αγκώνες, πόδια, γόνατα και την θωρακική-οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Από τα ιατρικά αρχεία που καταγράφονταν λοιπόν από τους ιατρούς εκείνης της εποχής γίνεται εμφανές ότι αυτοί οι ασθενείς έπασχαν από την πάθηση που σήμερα ονομάζεται ουρική αρθρίτιδα. Αυτό φυσικά επιβεβαιώνεται και από τον όρο «ουρική» που δόθηκε αρχικά στην πάθηση και γενικά το σύνολο των συμπτωμάτων από τον Pierro. Αξίζει να αναφερθεί ότι μόνο μετά τον 17 αιώνα διαχωρίστηκε η ουρική αρθρίτιδα από τους ρευματισμούς, αν και η παλαιοπαθολογική δίνει την δυνατότητα να διαχωριστούν τα στοιχεία και να διακριθεί η σωστή πάθηση από την οποία έπασχε η ανώτερη τάξη του 13 αιώνα (Nuki et Simkin, 2006).

Μια ακόμα μελέτη που αποδεικνύει και υποστηρίζει τα αποτελέσματα της προηγούμενης αποτελεί αυτή που διεξήχθη στο σκελετό του 1^ο Μεγάλου Δούκα της Τοσκάνης και του υιού του 3^ο Μεγάλου Δούκα της Τοσκάνης που έζησαν τον 15 αιώνα.

Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν και σε αυτή την έρευνα απέδειξαν ότι τα άτομα έπασχαν από αρθρικές παθήσεις. Συγκεκριμένα, το ιατρικό συμβούλιο κατέληξε ότι ο πατέρας έπασχε από πολυάριθμες παθήσεις συμπεριλαμβανομένης και της οξείας αρθρικής διαταραχής του αριστερού γονάτου στην ηλικία των 49, 52 και 53 ετών (Pieraccini, 1986).

Από την παλαιό-παθολογική εξέταση έγιναν εμφανής βλάβες στον σκελετό και συγκεκριμένα, ο πρόσθιος διαμήκης σύνδεσμος στην δεξιά πλευρά ήταν αποστεωμένος στο επίπεδο των σπονδύλων T6, T7 και T8. Αυτή η συνεχής οστεοποίηση σχηματίζει μια οστεώδη γέφυρα μεταξύ των σπονδύλων που μοιάζει με μια ακολουθία συγκρούσεων. Επιπλέον, δυο ακόμα σπόνδυλοι οι L2 και L3 εμφανίζονταν αλλοιωμένοι στην αριστερή πλευρά τους, μέσω μιας οστεώδους γέφυρας. Τέλος, υπάρχει μια διάχυτη και σοβαρή μορφή αρθρίτιδας που επηρεάζει το κατώτερο επίπεδο θωρακικών και οσφυϊκών της σπονδυλικής στήλης, τις μεγάλες αρθρώσεις και μια υπερόστωση στο κρανίο. Ο υιός, ιστορικώς τεκμηριωμένα, έπασχε από πολυάριθμες οξείες επιθέσεις ουρικής αρθρίτιδας γενικά στο αριστερό κάτω άκρο με σύνηθες πηγή εμφάνισης του πόνου και γενικά της φλεγμονής στο μεγάλο δάχτυλο του συγκεκριμένου άκρου. Οι επιθέσεις αυτές ξεκίνησαν στην ηλικία των 33 ετών και συνέχισαν μέχρι τον θάνατο του. Όπως καταγράφηκε από τον ίδιο τον 3^ο Μεγάλο Δούκα της Τοσκάνης σε μια επιστολή που έστειλε στον αδελφό του, αναφέρει ότι ήταν καθηλωμένος στο κρεβάτι ή την καρέκλα, καθώς κάποια καταρροή είχε φτάσει στο αριστερό του πόδι, ενώ ήλπιζε να μην είναι ποδάγρα (Pieraccini, 1986).

Επιπλέον, από τις σημειώσεις του προσωπικού του ιατρού αναφέρετε ότι κάποια ημέρα ο Δούκας ξεκίνησε να αισθάνεται επώδυνα τσιμπήματα στο αριστερό του πόδι που δεν άργησαν να γίνουν επώδυνα και να προωθηθούν, οδηγώντας το πόδι του σε μια κατάσταση έντονου πρηξίματος, φλεγμονής και έντονου πόνου. Τέλος, εξαιρώντας την βλάβη που παρατηρήθηκε στο μεγάλο δάχτυλο του αριστερού ποδιού του και ο υιός εμφάνιζε παρόμοια προβλήματα, αλλοιώσεις στην σπονδυλική του στήλη με τον πατέρα του. Το πιο κρίσιμο και ίσως σημαντικό κομμάτι των πληροφοριών που παρέχει ο ιατρός αποτελεί η υποσημείωση του ότι με την πάροδο του χρόνου οι Δούκες, πατέρας και υιός ξεκίνησαν να μην προσέχουν καθόλου την διατροφή τους και να οδηγηθούν στο φαινόμενο της παχυσαρκίας στην ηλικία των 41 ετών (Pieraccini, 1986). Με βάση λοιπόν τις παρατηρήσεις του ιατρού αποδεικνύεται ο σημαντικός παράγοντας τον οποίο διαδραματίζει η διατροφή και γενικά ο τρόπος ζωής. Χαρακτηριστικά, οι ανώτερες τάξεις της ιταλικής Αναγέννησης είχαν πρόσβαση σε μια ευρεία ποικιλία τροφίμων, η οποία με βάση τα αρχεία βασιζόταν στο κρέας και το κρασί, ενώ κατά καιρούς εμπλουτιζόταν από αυγά, τυρί και ψάρια. Η κατανάλωση λαχανικών ήταν σπάνια, ενώ τα φρούτα έλειπαν

ολοκληρωτικά (Grieco, 1999). Γενικά, η παλαιοπαθολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε για τις οικογένειες των Μεδίκων επιβεβαίωσε τις γραπτές πηγές εκείνου του αιώνα αποδεικνύοντας από ανάλυση ισότοπων διοξειδίων του άνθρακα και αζώτου ότι η διατροφή τους ήταν πλούσια σε κρέας, ενώ οι πρωτεΐνες από ψάρια και θαλασσινά ήταν στο 14 με 30% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης (Costa et Weber, 1955).

5.2 Ομάδες Τροφίμων & Επίδραση σε Υπερουριχαιμία & Ουρική Αρθρίτιδα

5.2.1 Εισαγωγή

Τα συμπτώματα της ουρικής αρθρίτιδας με τη μορφή της ποδάγρας, καθώς και κάποιες μορφές διατροφικής παρέμβασης ως λύση είχαν γίνει αντιληπτά και εφαρμόζονταν από το 2640 π.Χ. από τους Αιγύπτιους, τον 5 αιώνα π.Χ. από τον αρχαίο Έλληνα Ιπποκράτη τον 1 αιώνα μ.Χ., από το Γαλιλαίο και τέλος, τον 6 αιώνα μ.Χ. ο βυζαντινής καταγωγής ιατρός Αλέξανδρος ο Τραυλός (Schwartz, 2010; Adams, 1886; Galen, 1821-1833; Copeman, 1964). Χαρακτηριστικά, ο Ιπποκράτης και ο Γαλιλαίος υποστήριζαν ότι οι πάσχοντες θα πρέπει να καταναλώνουν κριθαρένιο ψωμί, καθώς και ένα είδος σούπας με κριθάρι (Snaith, 2004). Οι υπόλοιπες αναφορές σχετικά με την ουρική αρθρίτιδα αποτελούν αυτές που αναφέρθηκαν αρχικά, του 13 και 15 αιώνα μ.Χ. Παρόλα αυτά κανείς δεν έδωσε ένα όνομα στην πάθηση μέχρι τον 13 αιώνα όπου ο δομινικανός μοναχός Randolphus του Bocking έδωσε το όνομα, σε όλα αυτά τα συμπτώματα, «ουρική αρθρίτιδα» (Fornaciari et al, 2009).

5.2.2 Πουρίνες

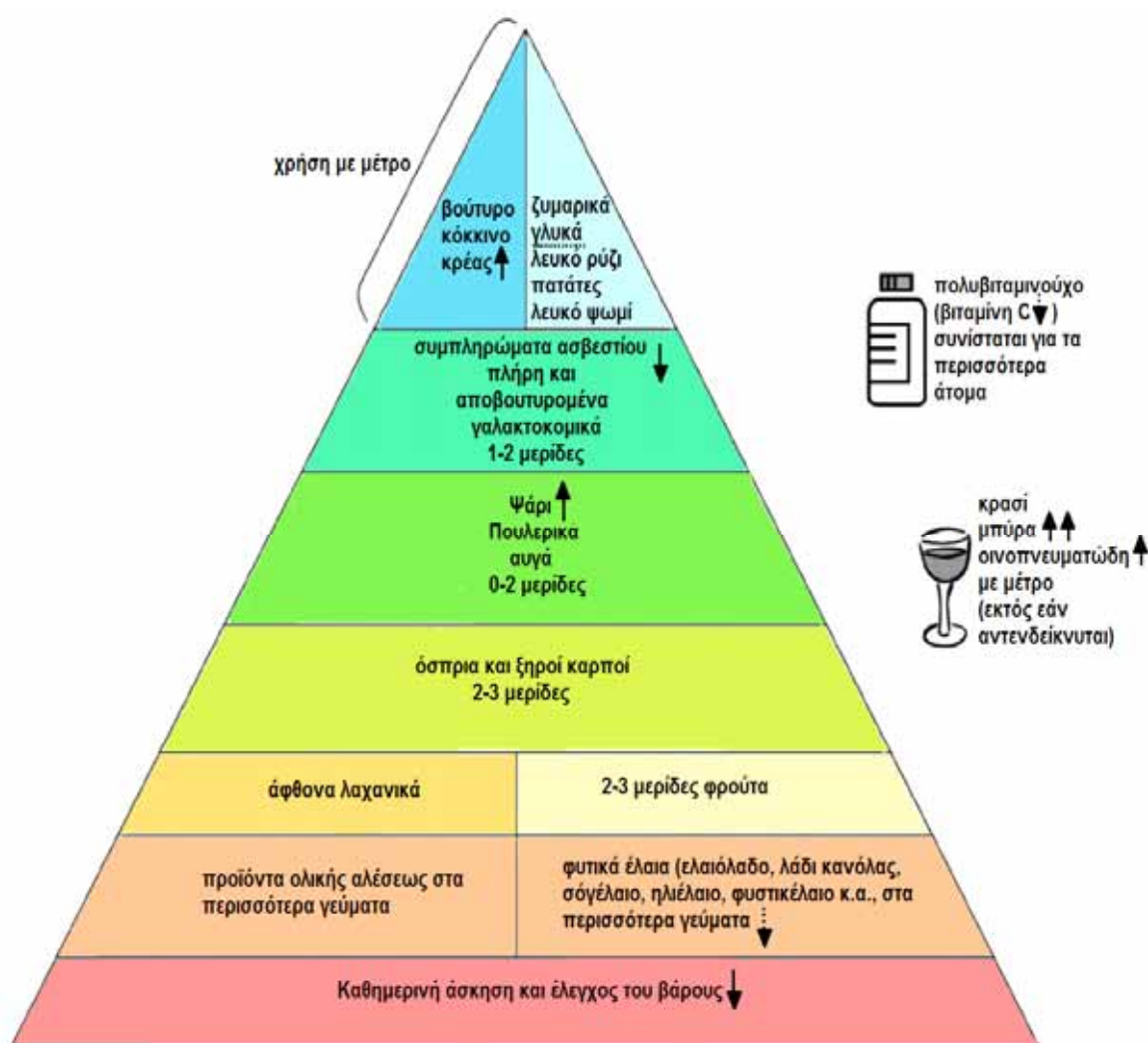
Η ουρική αρθρίτιδα αποτελεί μια πολύ συχνή μορφή φλεγμονώδους αρθρίτιδας, κυρίως στους άνδρες, ενώ επηρεάζει 3,4 εκατομμύρια άνδρες μόνο στην Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Roubenoff et al, 1991, Kramer et Curhan, 2002). Άτομα που πάσχουν από την πάθηση τυπικά συμβουλεύονται να αποφύγουν τροφές πλούσιες σε πουρίνες, καθώς το ουρικό οξύ αποτελεί το τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πουρινών, ενώ περίπου τα δύο τρίτα του ημερήσιου φορτίου τους παράγονται ενδογενώς από τον κύκλο εργασιών των κυττάρων και μόνο το ένα τρίτο που απομένει προέρχεται από τη διατροφή (Emmerson, 1996, Fam, 2002). Τρόφιμα πλούσια σε πουρίνες αποτελούν

τα κρέατα των ζώων (μοσχάρι, χοιρινό, αρνί, εντόσθια και εκχυλίσματα κρέατος), θαλασσινά (φιλέτα ψαριών, τόνος, γαρίδες, αστακοί, αχιβάδες, κλπ.) και τα φυτά (εκχυλίσματα μαγιάς, αρακάς, φασόλια, φακές, τα σπαράγγια και μανιτάρια). Αντίθετα, τα γαλακτοκομικά προϊόντα (γάλα, τυρί, γιαούρτι, παγωτό), δημητριακά και προϊόντα τους (ψωμί, ζυμαρικά, δημητριακά), λαχανικά, φρούτα, ξηροί καρποί, τα σάκχαρα, τα γλυκά έχουν χαμηλή περιεκτικότητα σε πουρίνες (Kersley, 1971, Johnson et Rideout, 2004, Health News, 2004).

Στην πλειοψηφία των ασθενών με πρωτοπαθή ουρική αρθρίτιδα, η υπερουριχαιμία είναι αποτέλεσμα από σχετικά μειωμένη νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος ενώ σε περίπου 10% των ατόμων, η υπερουριχαιμία οφείλεται σε ενδογενείς υπερπαραγωγή του ουρικού οξέος (Ross et al, 1979; Fam, 1997). Αν και η ουρική αρθρίτιδα είναι μια από τις καλύτερα κατανοητές ρευματικές παθήσεις, μια σειρά ζητημάτων διαχείρισης, συμπεριλαμβανομένου και του ρόλου των διαιτητικών μέτρων, παραμένουν αβέβαια (Fam, 1998).

Στο παρακάτω σχήμα φαίνονται οι διαιτητικές επιρροές στον κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα και οι επιπτώσεις τους σε μια υγιή διατροφική πυραμίδα. Τα στοιχεία για την σχέση της διατροφής και της ουρικής αρθρίτιδας προέρχονται από πρόσφατες προοπτικές μελέτες. Τα ανοδικά βέλη υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα, τα κάτω βέλη μειωμένο κίνδυνο και τα οριζόντια καμία επίδραση. Τα διακοπτόμενα βέλη υποδηλώνουν πιθανές επιπτώσεις αλλά χωρίς πιθανές ενδείξεις για την έκβαση της ουρικής αρθρίτιδας (Choi, 2005).

Εικόνα 25: Διαιτητικές επιρροές στον κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα και οι επιπτώσεις τους



Σύμφωνα με τις συστάσεις, οι ασθενείς που πάσχουν από ουρική αρθρίτιδα κυρίως προτρέπονται να αποφύγουν την κατανάλωση κόκκινου κρέατος, θαλασσινών, λαχανικών πλούσιων σε πουρίνες (Emmerson, 1996, Fam, 2002). Οι οδηγίες αυτές οφείλονται στα αποτελέσματα ερευνών που απέδειξαν ότι ένα εβδομαδιαίο διαιτολόγιο ελεύθερο πουρινών μπορεί να οδηγήσει, κατά μέσο όρο, σε μείωση των επιπέδων του ουρικού στο πλάσμα του αίματος από 178 έως 297 $\mu\text{mol/L}$ (Griebsh et Zollner, 1974, Coe et al, 1976). Ωστόσο, η συσχέτιση ανάμεσα στη κατανάλωση πουρινών και την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμα από προοπτικές μελέτες (Fam, 2002, Gibson et al, 1983, Matzkies et al, 1980).

Παρόλα αυτά, η σημασία που δίνεται στην εξωγενή κατανάλωση πουρινών θεωρείται υπερεκτιμημένη, καθώς μια δίαιτα δίχως πουρίνες μπορεί να βελτιώσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο πλάσμα του αίματος, αλλά πολύ δύσκολα διατηρείται για

μεγάλο χρονικό διάστημα (McCarthy, 1994). Συνέπεια αυτού αποτελεί η αντιμετώπιση της πάθησης να γίνεται με απευθείας χρήση φαρμακευτικής αγωγής. Συγκεκριμένα, τα τελευταία 40 χρόνια, η εισαγωγή φαρμάκων ικανών να μειώσουν τα επίπεδα τους ουρικού οξέος τράβηξε την προσοχή των επιστημόνων μακριά από τον τομέα της διατροφής. Όμως, πρόσφατες μελέτες με θέμα ποικίλες ομάδες τροφίμων και την επίδραση τους πάνω στην πάθηση οδηγεί το πλήθος ξανά προς τα αποδεδειγμένα οφέλη της διατροφής (Fam, 2002, Snaith, 2001, Healey, 1999, Choi et al, 2004, Choi et al, 2005). Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι η μακροχρόνια κατανάλωση πουρινών μπορεί να αποκαλύψει σε πολλά άτομα γονιδιακά χαρακτηριστικά που ίσως και να αποτελούν την αιτία εμφάνισης της πάθησης (Healey, 1999).

Η αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας έχει απασχολήσει συχνά τους επιστήμονες, ενώ τις τελευταίες δεκαετίες έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες και ποικίλες μελέτες. Για παράδειγμα, το 1986 διεξήχθη μια μεγάλη και ιδιαίτερος αξιόλογη προοπτική μελέτη. Ο πληθυσμός της αποτελούνταν από 51.529 άνδρες, ειδικότητας οδοντιάτρων, φαρμακοποιών, ποδιάτρων, οπτικών, ορθοπεδικών και τέλος, κτηνίατρων, ηλικίας 40 έως 75 χρονών. Η έρευνα διεξήχθη με την χρήση ερωτηματολογίου πάνω στην διατροφή, το ιατρικό ιστορικό και την φαρμακευτική αγωγή (Choi et al, 2004). Για την διατροφική εκτίμηση των υπολοίπων, χρησιμοποιήθηκε ένα ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων που περιελάμβανε πάνω από 130 είδη τροφίμων και αναψυκτικών για την κατανάλωση του προηγούμενου χρόνου (Rimm et al, 1992, Willett et al, 1985). Η καταγραφή των διατροφικών συνηθειών των συμμετεχόντων επανεξετάστηκε ξανά τα έτη 1990 και 1994. Κατά βάση κάθε δυο χρόνια παρέχονταν πληροφορίες πάνω στο βάρος, την συνήθη φαρμακευτική αγωγή και την κατάσταση της υγείας τους (Choi et al, 2004).

Τα νέα περιστατικά ουρικής αρθρίτιδας επιβεβαιώθηκαν από ερωτηματολόγιο που δημιουργήθηκε και εγκρίθηκε από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας (Wallace et al, 1977). Σκοπός της μελέτης αποτελούσε η διάγνωση νέων περιστατικών ουρικής αρθρίτιδας μετά την παράδοση των πρώτων ερωτηματολογίων. Η αποδοχή της διάγνωσης της πάθησης γινόταν μετά από την πιστοποίηση τουλάχιστον έξι από τα έντεκα κριτήρια ουρικής αρθρίτιδας. (Wallace et al, 1977). Το ποσοστό ανταπόκρισης στα ερωτηματολόγια έφτασε το 80%, δηλαδή 1064 από τους 1332 άρρενες συμμετέχοντες. Ωστόσο, μόνο 47 αποτέλεσαν επιβεβαιωμένα περιστατικά με βάση και του ιατρικούς τους φακέλους (Choi et al, 2004). Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν από όλους τους συμμετέχοντες, ακόμα και από αυτούς που απορρίφθηκαν, κρατήθηκαν από την ομάδα της έρευνας, άλλες μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν ήταν η ηλικία, η χρήση αλκοόλ, ο δείκτης μάζας σώματος, η χρήση

ή μη διουρητικών, το ιστορικό υπέρτασης, το ιστορικό χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και η πρόσληψη υγρών (Choi et al, 2004).

Τα αποτελέσματα των 730 νέων περιστατικών ουρικής αρθρίτιδας που πληρούσαν τα κριτήρια του Αμερικάνικου Κολεγίου Ρευματολογίας απέδειξαν ότι το 80% ανέφεραν ποδάγρα, 35% εμπλοκή στο μετατάρσιο το 72% υπεουριχαιμία και το 11% τοφούς. Μόνο το 11% υπέστη αρθροκέντηση, ενώ από αυτούς το 65% ανέφερε την ύπαρξη κρυστάλλων ουρικού οξέος στο αρθρικό υγρό. Επιπλέον, έγινε φανερό ότι τα περιστατικά αυξάνονταν με την πάροδο του χρόνου και την αύξηση της ηλικίας με αποκορύφωμα την ηλικία των 55 έως 69 ετών (Choi et al, 2004).

Η επεξεργασία των στοιχείων αποκάλυψε μια θετική σχέση ανάμεσα στην υψηλότερη κατανάλωση κρέατος και πιο συγκεκριμένα μόνο για το χοιρινό, το μοσχαρίσιο και το αρνί και του αυξημένου κινδύνου για ουρική αρθρίτιδα, Παρομοίως και η υψηλή κατανάλωση θαλασσινών συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα. Ωστόσο δεν βρέθηκε σύνδεση ανάμεσα στον αυξημένο κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα και στην μέτρια κατανάλωση ζωικών ή φυτικών πρωτεϊνών και των λαχανικών πλούσιων σε πουρίνες. Επιπλέον παρατηρήθηκε μια ισχυρή αντίστροφη σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, ιδιαίτερα αυτών με χαμηλά λιπαρά και τη συχνότητα εμφάνισης της ουρικής αρθρίτιδας. Τα αποτελέσματα δεν επηρεάστηκαν σημαντικά ακόμα μετά την επανάληψη των μετρήσεων όπου συμπεριλήφθηκε και ο παράγοντας της ενεργειακής πρόσληψης. Οι ενώσεις αυτές ήταν ανεξάρτητες από άλλους διαιτητικούς παράγοντες κινδύνου όπως ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος, η ηλικία, η υπέρταση, η κατανάλωση οινοπνεύματος, η χρήση διουρητικών και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Εξαιρεση αποτέλεσε μόνο η πρόσληψη θαλασσινών, όπου η συσχέτιση ήταν σημαντικά ισχυρότερη σε όσους είχαν δείκτη μάζας σώματος κάτω των 25, σε σύγκριση πάντα με όσους είχαν ίση και μεγαλύτερη του 25 (Choi et al, 2004).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη εμπλέκεται ολοένα και περισσότερο στην παθογένεια της ουρικής αρθρίτιδας. Μια μελέτη διερεύνησε αν τα διαιτητικά μέτρα που αναφέρεται να είναι ευεργετικά σε καταστάσεις αντίστασης της ινσουλίνης αν μειώνουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος και των λιπιδίων στο πλάσμα σε ουρική αρθρίτιδα. Στη μελέτη συμμετείχαν 18 άνδρες με μέση ηλικία τα 50 έτη. Ο κάθε ασθενής είχε τουλάχιστον δύο επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας κατά την διάρκεια τεσσάρων μηνών πριν την συμμετοχή τους. Οι διατροφικές συστάσεις περιελάμβαναν περιορισμό της θερμιδικής πρόσληψης στις 1600Kcal την ημέρα οι οποίες θα προέρχονται το 40% από υδατάνθρακες, το 30% από πρωτεΐνες και το 30% από λίπος. Οι επεξεργασμένοι υδατάνθρακες έπρεπε να

αντικατασταθούν από σύνθετους και τα κορεσμένα λίπη από μονοακόρεστα και πολυακόρεστα. Με την επεξεργασία των δεδομένων καταγράφηκε μια σημαντική μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος ορού κατά 18% μετά από 4 μήνες εφαρμογής της διαιτητικής παρέμβασης. Η συνιστώμενη πρόσληψη πρωτεΐνης ήταν 120gr την ημέρα (Dessein et al 2000) συγκριτικά με τα 90-95gr που συστήνεται στους δυτικούς πολιτισμούς (Walden et al, 1997).

Επιπλέον οι ασθενείς ενθαρρύνονταν να περιορίσουν τα γαλακτοκομικά προϊόντα (τα οποία είναι χαμηλά σε πουρίνες) όπως τα τυριά καθώς είναι πλούσια σε κορεσμένα λίπη και παροτρύνονται να αυξήσουν την κατανάλωση πουλερικών και ψαριών όπως η πέστροφα, το σκουμπρί, ο σολομός και ο μπακαλιάρος με τα τελευταία να είναι σχετικά πλούσια σε πουρίνες (Kelly et Wortmann, 1997). Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς δεν μείωσαν την πρόσληψη των πουρινών. Οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι η απώλεια βάρους που συσχετίστηκε με την αναλογία στα μακροθρεπτικά συστατικά που βελτίωσαν την ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι ευεργετική στην μείωση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος και την δυσλιπιδαιμία στην ουρική αρθρίτιδα (Dessein et al 2000). Παρόλα αυτά πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ο αριθμός των συμμετεχόντων στη παρούσα μελέτη ήταν πολύ μικρός και επίσης το μακροπρόθεσμο αποτελέσματα από αυτό το διατροφικό σχήμα στα επίπεδα του ουρικού οξέος δεν είναι γνωστό (Choi et al, 2005).

Υπάρχουν υπόνοιες ότι τα τρόφιμα που καταναλώνονται συχνά τον τελευταίο καιρό επηρεάζουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό, αλλά υπάρχουν λίγα στοιχεία για να υποστηρίξουν ή να αντικρούσουν αυτή την εντύπωση. Ο στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η σχέση μεταξύ διατροφικών παραγόντων και των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό σε ένα εθνικά αντιπροσωπευτικό δείγμα ανδρών των γυναικών στις ΗΠΑ. Χρησιμοποιώντας δεδομένα από 14.809 συμμετέχοντες (6.932 άνδρες και 7.877 γυναίκες) ηλικίας 20 ετών και άνω στην Τρίτη Εθνική Μελέτη για την Υγεία και τη Διατροφή (για τα έτη 1988- 1994), που εξέτασε τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης τροφών πλούσια σε πουρίνες, πρωτεΐνες και γαλακτοκομικών προϊόντων με τα επίπεδα του ουρικού οξέος. Η διατροφή αξιολογήθηκε με ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων. Χρησιμοποιήθηκε πολυμεταβλητή γραμμική παλινδρόμηση για την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, την συνολική πρόσληψη ενέργειας, τον δείκτη μάζα σώματος, την χρήση διουρητικών (αποκλειστές), την αλλοπουρινόλη, των ουρικοζουρικών παραγόντων, αυτοαναφερόμενη υπέρταση, ουρική αρθρίτιδα, κρεατινίνη ορού και πρόσληψη αλκοόλ (Choi et al, 2005).

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό αυξήθηκαν καθώς αυξήθηκε η συνολική πρόσληψη του κρέατος ή των θαλασσιών και

μειώθηκαν με την αύξηση της πρόσληψης γαλακτοκομικών προϊόντων. Μετά την προσαρμογή για την ηλικία, οι διαφορές στα επίπεδα ουρικού οξέος μεταξύ των ακραίων πεμπτημορίων της πρόσληψης ήταν 0,48 mg / dl για την ομάδα του κρέατος, 0,16 mg / dl για τα θαλασσινά και -0,21 mg / dl για τη συνολική κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων. Μετά την προσαρμογή για άλλους συμπαράγοντες, οι διαφορές μεταξύ των ακραίων πεμπτημορίων ήταν εξασθενημένες, αλλά παρέμειναν σημαντικές όλες τις συγκρίσεις. Η συνολική πρόσληψη πρωτεΐνης δεν συσχετίστηκε με τα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό σε αναλύσεις πολλαπλών μεταβλητών. Αυτοί που κατανάλωναν γάλα 1 ή περισσότερες φορές την ημέρα, είχαν χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό από ό,τι σε εκείνοι που δεν έπιναν γάλα. Ομοίως, όσοι κατανάλωναν γιαούρτι τουλάχιστον μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα, είχαν χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό από ότι των ατόμων που δεν κατανάλωναν γιαούρτι. Τα ευρήματα αυτά από ένα εθνικό αντιπροσωπευτικό δείγμα ενηλίκων στις ΗΠΑ δείχνουν ότι τα υψηλότερα επίπεδα της κατανάλωσης κρέατος και θαλασσινών σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό, αλλά δεν σχετίζονται με την συνολική πρόσληψη πρωτεϊνών. Βρέθηκε επίσης ότι η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ήταν αντιστρόφως ανάλογη με τα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό (Choi et al, 2005).

Σε μελέτες που ακολούθησαν έγινε φανερό ότι σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, η κατανάλωση υψηλών επιπέδων κρέατος και θαλασσινών συσχετίστηκε με υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο πλάσμα (Choi et al, 2004). Ωστόσο, η κατανάλωση βρώμης και λαχανικών πλούσιων σε πουρίνες (για παράδειγμα αρακάς, φασόλια, φακές, σπανάκι, μανιτάρια και κουνουπίδι) δεν συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας (Choi et al, 2005). Το συμπέρασμα αυτό εξηγείται με βάση τον τύπο των πουρινών που διαθέτει το κάθε τρόφιμο, καθώς και την βιοδιαθεσιμότητα της πουρίνης να μετατραπεί σε ουρικό οξύ (Choi et al, 2004). Κατ' επέκταση, σε άτομα που πάσχουν από ουρική αρθρίτιδα προτείνεται περιορισμός πουρινών ζωικής, αλλά όχι και φυτικής προέλευσης που αποτελούν εξαιρετική πηγή πρωτεϊνών, φυτικών ινών, βιταμινών και μετάλλων (Emmerson, 1996; Fam, 2002). Η πρόσληψη φυτικής προέλευσης ω-3 λιπαρά οξέα ή αντικατάσταση της κατανάλωσης ψαριών με συμπληρώματα εικοσιπεντανοϊκού και δεκαεξαενοϊκού οξέος θα μπορούσε να προσφέρει τα διάφορα ωφέλει από αυτά τα λιπαρά οξέα χωρίς να αυξάνει ωστόσο τον κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα (Choi et al, 2005).

Μια διατροφή πλούσια σε πουρίνες θα προκαλέσει μόνο μια μικρή και παροδική αύξηση του ουρικού οξέος στον ορό περίπου 60 έως 120 $\mu\text{mol} / \text{l}$ (1-2 mg / dl). Αντίθετα,

μια ισοθερμιδική δίαιτα ελεύθερης από πουρίνη για 7-10 ημέρες, θα μειώσει ελαφρά το ουρικό οξύ στον ορό περίπου 60 - 120 $\mu\text{mol} / \text{l}$ (1-2 mg / dl) (Emmerson, 1996; Yu, 1974). Η διατροφή πλούσια σε πουρίνες μπορεί να αποκαλύψει επίσης ένα υποκείμενο νεφρικό γενετικό ελάττωμα που μπορεί να οδηγήσει σε υπερουριχαιμία. Οι μέσες τιμές των επίπεδων του ουρικού οξέος στον ορό είναι υψηλότερες και η συχνότητα εμφάνισης της ουρικής αρθρίτιδας είναι μεγαλύτερη μεταξύ των Φιλιππινέζων που ζουν στις ΗΠΑ σε σύγκριση με τα άτομα με το ίδιο φυλετικό υπόβαθρο που ζουν στις Φιλιππίνες. Αυτό εξηγεί την εμφάνιση σε κάποιους από αυτούς τους ανθρώπους την περιορισμένη δυνατότητα να αυξήσουν την νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος όταν εκτίθενται σε δίαιτες της Βορείου Αμερικής που είναι υψηλές σε πουρίνες (Healey, 1999). Ο διατροφικός περιορισμός τροφών πλούσιες σε πουρίνες, κάποτε ήταν η βασική κατευθυντήρια γραμμή για την διαχείριση της ουρικής αρθρίτιδας, τώρα πλέον είναι μικρότερης σημασίας, λόγω της διαθεσιμότητας ισχυρών πιο αποτελεσματικών φαρμάκων (Rodnan, 1982; Emmerson, 1996; Fam, 1990). Μια ισοθερμιδική δίαιτα περιορισμένη σε πουρίνες προκαλεί μείωση της απέκκρισης του ουρικού οξέος κατά περίπου 200 - 400 (336 ± 39) $\text{mg} / \text{ημέρα}$ (01.02 - 02.04 $\text{mmol} / \text{ημέρα}$) και μείωση της μέσης τιμής της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στον ορό περίπου 1 -2 mg / dl (60 - 120 $\mu\text{mol} / \text{l}$) (Emmerson, 1996; Yu, 1974).

Παρά το γεγονός ότι δίαιτες υψηλές σε πρωτεΐνη περιέχουν μεγάλες ποσότητες πουρινών και συνδέονται με αυξημένο ρυθμό παραγωγής ενδογενής πουρίνης, τέτοιες δίαιτες συχνά αυξάνουν την απέκκριση του ουρικού οξέος και μπορεί ακόμη και να μειώσουν τα επίπεδα ουρικού οξέος (Gibson et al, 1983; Matzkies et al, 1980). Tofu (πηγμένο γάλα από τυρί σόγιας) είναι πλούσια σε πρωτεΐνες, αλλά η περισσότερη ποσότητα των πουρινών χάνεται κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας και η κατανάλωση των tofu προκαλεί μόνο μια μικρή αύξηση του ουρικού οξέος στον ορό τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε πάσχοντες από ουρική αρθρίτιδα (Yamakita et al, 1998).

(Πίνακας 8) Περιεκτικότητα τροφίμων σε πουρίνες & συστάσεις για την ημερήσια εκτίμηση τους

Ομάδα τροφίμων	Χαμηλή περιεκτικότητα σε πουρίνες (0-50 mgr πουρινών ανά 100 gr τροφίμου) ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ	Μέτρια περιεκτικότητα σε πουρίνες (50-100 mgr πουρινών ανά 100 gr τροφίμου) ΜΕΤΡΙΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ	Υψηλή περιεκτικότητα σε πουρίνες (>100 mgr πουρινών ανά 100 gr τροφίμου) ΑΠΟΦΥΓΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ
Αρτοσκευάσματα & δημητριακά	άρτοι, δημητριακά, μακαρόνια, noodles, ρύζι, καλαμπόκι, λαζάνια, χυλοπίτες	έως 2/3 κούπας ωμή βρώμης ημερησίως & έως 1/4 κούπας ωμό πίτουρο σιταριού & φύτρο σιταριού ημερησίως, ταχίни, ολικής αλέσεως	
Φρούτα	όλα, συμπεριλαμβανομένων και των χυμών φρούτων, εκτός από το αβοκάντο		
Λαχανικά	όλα τα λαχανικά	έως μισή κούπα σπαράγγια, κουνουπίδι, σπανάκι, μανιτάρια & αρακά, ντομάτα, μπρόκολο, λάχανο, φασολάκια ημερησίως	
Πρωτεϊνούχες τροφές	αυγά, ξηροί καρποί	έως 60-90 γραμμάρια ημερησίως κρέας, μοσχάρι, πουλερικά ψάρια & θαλασσινά, οστρακοειδή 1/2 φλιτζάνι μαγειρεμένα μπιζέλια, φασόλια, φακές & αρακά φιστίκια & κάσιους	Ήπαρ, νεφροί, καρδιά, μυαλά, γλυκάδια, κρέας άγριων ζώων, χήνα, πέρδικα, πέρδικα, φασιανός, ορτύκια, λαγός, κουνέλι, αρνί, νεαρό μοσχάρι & χοιρινό, αντιζούγιες, σαρδέλες, σκουμπρί, ρέγγα, χτένια, μύδια, ταραμάς, χαβιάρι, αυγοτάραχο, κολιός, πέστροφα, γαύρος μαρίδα, караβίδα, αστακός,

Ομάδα τροφίμων	Χαμηλή περιεκτικότητα σε πουρίνες (0-50 mgf πουρινών ανά 100 gr τροφίμου) ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ	Μέτρια περιεκτικότητα σε πουρίνες (50-100 mgf πουρινών ανά 100 gr τροφίμου) ΜΕΤΡΙΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ	Υψηλή περιεκτικότητα σε πουρίνες (>100 mgf πουρινών ανά 100 gr τροφίμου) ΑΠΟΦΥΓΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ
Γάλα & γαλακτοκομικά προϊόντα	Όλα, κατά προτίμηση άπαχα		
Λίπη & έλαια	όλα αλλά με μέτρο		σάλτσα από ζωμό κρέατος, τηγανιτά
Σούπες	χορτόσουπες		ζωμοί κρέατος, ψαριών, πουλερικών & μαγιά μύρας σε μορφή διατροφικού συμπληρώματος
Λοιπά	σιρόπι ζάχαρης, ζάχαρη, γλυκά, ζελατίνη, αναψυκτικά, καφέ, τσάι σοκολάτα, κρέμα, πουτίγκα άσπρη σάλτσα, κέικ καρυκεύματα, αλάτι, μπαχαρικά, ελιές, τουρσί, ξύδι, pop corn, κακάο, παγωτό, ζελέ, μαρμελάδα, μέλι		

Υποσημείωση: Σε φάση έξαρσης της ουρικής αρθρίτιδας θα πρέπει να αποφεύγονται τα προϊόντα ολικής αλέσεως λόγω της υψηλής περιεκτικότητας τους σε πουρίνες (Προσαρμογή από Mahan et Escott-Stump, 2004, Pennihgton, 1998, Mahan et Escott-Stump, 2000, Departments of Nutrition and Dietetic, 2013).

5.2.3 Λαχανικά

Τα λαχανικά προσφέρουν χρώμα, γεύση, άρωμα και υφή στα ημερήσια γεύματα. Ακόμα είναι πλούσια σε θρεπτικά συστατικά όπως το κάλιο, φυλλικό οξύ, βιταμίνες Α και C, φυτικές ίνες και φυτοχημικά. Μερικά από τα οφέλη που προσφέρουν στην υγεία είναι τα εξής:

- Μείωση του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσο και άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις.
- Μείωση του κινδύνου για Διαβήτη 2
- Προστασία από ορισμένους τύπους καρκίνου.
- Μείωση του κινδύνου ανάπτυξης νεφρόλιθων.

- Αυξημένη προστασία από την απώλεια οστικής μάζας.
- Συμβολή στον έλεγχο του βάρους (Schledewitz & Boeckner, 2005)

Λίγα στοιχεία είναι γνωστά για την ακριβή ποσότητα και ταυτότητα των πουρινών στα περισσότερα τρόφιμα, ειδικά όταν είναι μαγειρεμένα ή επεξεργασμένα (Gibson et al, 1983). Επιπλέον η βιοδιαθεσιμότητα των πουρινών που περιέχονται στα διάφορα τρόφιμα ποικίλοι. Διαιτητικά πειράματα έχουν δείξει ότι η βιοδιαθεσιμότητα των πουρινών που προέρχονται από RNA είναι μεγαλύτερη σε σχέση με ισοδύναμο ποσό DNA (Zollner et Griebisch, 1974), μεγαλύτερη για ριβονουκλεοτίδια απ' ότι για νουκλεϊκά οξέα (Griebisch et Zollner, 1974) και μεγαλύτερη απ' ότι για αδενίνη σε σχέση με την γουανίνη (Clifford et al, 1976).

Τέλος, η έκβαση σε αυτές τις μεταβολικές μελέτες ήταν η υπερουριχαιμία παρά η ουρική αρθρίτιδα και ένα σημαντικό ποσοστό των ατόμων με υπερουριχαιμία δεν θα αποκτήσει ουρική αρθρίτιδα (Zollner, 1973; Clifford et Story, 1976; Clifford et Riumallo, 1976; Griebisch et Zollner, 1974; Zollner et Griebisch, 1974). Έτσι ήταν δύσκολο να προβλεφθεί αν συγκεκριμένα τα τρόφιμα που είναι πλούσια σε πουρίνες ή αν η ομάδα τροφίμων που καταναλώνεται συχνά επηρεάζει ουσιαστικά τον κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα και αν ναι, σε ποιο βαθμό. Στους περισσότερους ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα η απορρόφηση των πουρινών της διατροφής προκαλεί απότομη αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο πλάσμα απ' ότι ισοδύναμες ποσότητες σε άτομα που έχουν φυσιολογικά επίπεδα ουρικού οξέος (Nugent, 1965; Gibson et al, 1980). Ο Choi και οι συνεργάτες του δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ της ουρικής αρθρίτιδας και της κατανάλωσης λαχανικών πλούσιων σε πουρίνες είτε σαν ολόκληρη ομάδα τροφίμων είτε για κάθε τρόφιμο ξεχωριστά (Choi et al, 2004). Η διακύμανση που παρατηρείται στο κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα στα διάφορα τρόφιμα που είναι πλούσια σε πουρίνες μπορεί να εξηγηθεί από την διακύμανση στα ποσά και τα είδη των πουρινών καθώς και την βιοδιαθεσιμότητα τους στο μεταβολισμό του ουρικού οξέος (Gibson et al, 1983; Zollner, 1973; Clifford et Story, 1976; Clifford et Riumallo, 1976; Griebisch et Zollner, 1974; Zollner et Griebisch, 1974). Έχει προταθεί η μετρίαση της κατανάλωσης των τροφίμων που είναι πλούσιων σε πουρίνες και ζωικής αλλά και φυτικής προέλευσης (Emmerson, 1996; Fam, 2002). Ωστόσο τα αποτελέσματα από την παραπάνω μελέτη υποδηλώνουν ότι αυτού του είδους ο διατροφικός περιορισμός μπορεί να εφαρμόζεται για τα ζωικής προέλευσης τρόφιμα πλούσια σε πουρίνες και όχι για τα φυτικής προέλευσης (Choi et al, 2004).

Οι διατροφολόγοι γνωρίζουν από καιρό ότι ορισμένα πράσινα λαχανικά, ιδιαίτερα τα φυλλώδη λαχανικά, όπως σπανάκι, έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε

πουρίνες και κατόπιν τούτου, συνιστάται στους ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα να μειώσουν την κατανάλωση αυτών των λαχανικών. Ωστόσο, ο Choi και οι συνεργάτες δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ των λαχανικών και του κινδύνου ουρικής αρθρίτιδας. Έτσι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν άλλες ευεργετικές ουσίες στα λαχανικά αυτά, όπου πιθανόν να έχουν την ικανότητα να παρακινούν την νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος και να αντισταθμίσουν τις δυσμενείς επιπτώσεις της υψηλής περιεκτικότητας των πουρινών (Choi et al, 2004).

5.2.4 Γαλακτοκομικά προϊόντα

Πολυάριθμες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί αναζητώντας πιθανές προστατευτικές δράσεις της διατροφής για την ουρική αρθρίτιδα. Μικρός αριθμός ερευνών υποδηλώνουν την πιθανότητα ότι το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα μειώνουν τον κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα (Pillinger et Keenan, 2008). Πρόσφατα έγινε η συσχέτιση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών χαμηλών λιπαρών με την μειωμένη εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας (Choi et al, 2004). Ωστόσο η θεραπευτική δυνατότητα της κατανάλωσης των γαλακτοκομικών προϊόντων παραμένει ακαθόριστη σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα αλλά υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον από τους ερευνητές στο να εξετάσουν αυτό το ζήτημα (Bieber et Terkeltaub, 2004). Οι πρόσφατες συστάσεις για την κατανάλωση των γαλακτοκομικών προϊόντων για το ευρύ κοινό μπορούν να εφαρμοστούν στους περισσότερους ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα ή υπερουριχαιμία και μπορεί να προσφέρει επιπλέον όφελος σε άτομα με καρδιαγγειακά, υπέρταση και διαβήτη τα οποία συσχετίζονται άμεσα με αυτή τη νόσο (Choi et al, 2004; Choi, 2005).

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το γάλα και τα προϊόντα του μειώνουν τον κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα δεν είναι απόλυτα κατανοητοί. Δεδομένου ότι τα γαλακτοκομικά προϊόντα έχουν πολύ χαμηλή περιεκτικότητα πουρινών, υπάρχουν οι υπόνοιες ότι η πρωτεΐνη του γάλακτος μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος αποφεύγοντας ταυτόχρονα τη φόρτιση πουρινών που περιέχονται σε άλλες πηγές πρωτεΐνης, όπως του κρέατος και των θαλασσινών (Choi, 2005). Παρόμοια ευρήματα έχουν βρεθεί σε δύο μεγάλες προοπτικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν το 2004 και 2005 από τον Choi και τους συνεργάτες του. Τα ευρήματα των οποίων επιβεβαιώνουν την ισχυρά αντίστροφη σχέση των γαλακτοκομικών προϊόντων (ιδιαίτερα αυτών με χαμηλά λιπαρά) και του κινδύνου για ουρική αρθρίτιδα (Choi et al, 2004; Choi et al 2005). Περαιτέρω πληροφορίες για τις δύο παραπάνω έρευνες βρίσκονται στην παράγραφο 5.2.2 Παρόλο που ακόμα το θέμα αυτό δεν έχει εξεταστεί από πολλές προοπτικές μελέτες τα στοιχεία δείχνουν ότι η κατανάλωση

γαλακτοκομικών προϊόντων θα μπορούσε να είναι ένας εύκολος και αποτελεσματικός τρόπος για να βελτιωθεί η διαχείριση της ουρικής αρθρίτιδας (Pillinger et Keenan, 2008).

Ο μηχανισμός με τον οποίο δρουν οι πρωτεΐνες του γάλακτος προκαλώντας το ουρικοζουρικό φαινόμενο παραμένει άγνωστος, καθώς το μοναδικό στοιχείο αποτελεί η μικρή περιεκτικότητα τους σε πουρίνες (Matzkies et al, 1977, Gharidian et al, 1995). Ωστόσο, μια πιθανή θεωρία αποτελεί η εναπόθεση μεγάλου φορτίου αμινοξέων στους νεφρούς, μετά από γεύμα πρωτεϊνών που ανταγωνίζεται την σωληναριακή επαναρρόφηση του ουρικού οξέος (Matzkies et al, 1977). Μια ακόμα πρόταση υποστηρίζει ότι για το φαινόμενο ευθύνεται η διέγερση της παραγωγής ουρικού οξέος από την κατανάλωση διαιτητικός προσλαμβανόμενων πρωτεϊνών. Επιπλέον και η ουρία έχει προταθεί ως ένας ρυθμιστής της νεφρικής αποβολής ουρικού οξέος εξαιτίας της ενδοφλέβιας έγχυσης της, αυξάνοντας την αποβολή του οξέος από τους νεφρούς (Bowering et al, 1969).

Ωστόσο, από τα στοιχεία μελέτης που διεξήχθη το 1991 παρατηρήθηκε μια ταυτόχρονη αύξηση στην συγκέντρωση των αμινοξέων και στην νεφρική αποβολή ουρικού οξέος μετά την πρόσληψη καζεΐνης και λακταλβουμίνης, ενώ μόνο οι τιμές του αμινοξέος αλανίνη ήταν ανεξάρτητες από την κατάποση των πρωτεϊνών που συνδεόταν στενά με την αποβολή του ουρικού. Τουλάχιστον, οι μισές από τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στην συγκεκριμένη μελέτη οφείλονταν σε μεταβολές των επιπέδων της αλανίνης. Αυτή η στατιστική συσχέτιση θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει είτε ένα άμεσο αποτέλεσμα της αλανίνης στην αποβολή του ουρικού ή μια σχέση ανάμεσα στα επίπεδα των αμινοξέων στο πλάσμα και τους παράγοντες που ευθύνονται για την αύξηση της αποβολής του (Lewis et al, 1918). Κατ' επέκταση, το ουρικοζουρικό φαινόμενο μπορεί να προκαλείται εξαιτίας της δράσης συγκεκριμένων αμινοξέων και όχι πρωτεϊνών, που ανταγωνίζονται ως αδύναμα αμινοξέα τους ουρικούς μεταφορείς των ούρων μπλοκάροντας την επαναπρόσληψη του ουρικού οξέος και διεγείροντας τον ακόλουθο μηχανισμό της ουρικοζουρίας (Matzkies & Berg, 1977).

Όπως προαναφέρθηκε παραπάνω, ένας ακόμη παράγοντας που επηρεάζει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο σώμα αποτελεί η ουρία στο πλάσμα, αν και αυτή η συσχέτιση ήταν πιο ασθενής από ότι αυτή της αλανίνης. Αυτή η αδύναμη συσχέτιση μοιάζει να συνηγορεί υπέρ της υπόθεσης ότι η κατανάλωση πρωτεϊνών είναι υπεύθυνη για την αυξημένη νεφρική αποβολή ουρικού οξέος, αυξάνοντας την παραγωγή πουρινών εξαιτίας του αυξημένου πρωτεϊνικού μεταβολισμού. Συμφωνεί επίσης εναντίον του σημαντικού φαινομένου της αποβολής ουρικού οξέος μέσω της ουρίας. Όλα αυτά μαζί

υποστηρίζουν τη θεωρία ότι το ουρικοζουρικό φαινόμενο της κατανάλωσης πρωτεϊνών αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο (Loffler et al, 1980).

Ωστόσο, οι επιδράσεις της πρόσληψης πρωτεϊνών στα επίπεδα του ουρικού οξέος στο πλάσμα έχουν μελετηθεί σε πολύ μικρό βαθμό τα τελευταία χρόνια, σε σύγκριση με την επίδραση στην νεφρική αποβολή του οξέος, ενώ και τα αποτελέσματα των μελετών παραμένουν ακόμα αντικρουόμενα (Loffler et al, 1980). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι οι πρωτεΐνες του γάλακτος, σε αντίθεση με αυτές του κρέατος δεν αυξάνουν τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης μετά την κατανάλωση τους. Έρευνα που έχει διεξαχθεί με θέμα το αποτέλεσμα της κατανάλωσης καζεΐνης στην αρτηριακή πίεση απέδειξε μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο πλάσμα χωρίς ακόλουθη αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Ghadirian et al, 1995).

5.2.5 Φρουκτόζη & αναψυκτικά

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, ο επιπολασμός και η συχνότητα εμφάνισης περιστατικών ουρικής αρθρίτιδας έχουν διπλασιαστεί, για παράδειγμα, τα ετησίως καταγεγραμμένα περιστατικά ουρικής αρθρίτιδας για το έτος 1977 στις ΗΠΑ ήταν 16 ανά 100.000, ενώ το 1996 έφτασαν τα 42 ανά 100.000 άτομα (Arrombee et al, 2002). Το φαινόμενο αυτό συνέπεσε με την αύξηση της κατανάλωσης αναψυκτικών και φρουκτόζης (Choi et al, 2005, Aronian, 2004), όπου η κατανάλωση αναψυκτικών από ενήλικες στις ΗΠΑ αυξήθηκε κατά 61% από το έτος 1977 έως το 1997 αντίστοιχα, καθώς τα αναψυκτικά με φρουκτόζη αποτελούν την κυριότερη πηγή θερμίδων του σιτηρεσίου τους. Επιπλέον, η κατανάλωση φρουκτόζης έχει αυξηθεί δραματικά μετά την εισαγωγή της εμπορικά παραγόμενης φρουκτόζης από σιρόπι καλαμποκιού το 1967, της οποίας η ετήσια κατά κεφαλή χρήση της έχει φτάσει σήμερα από το 0 σε 29 κιλά ετησίως, ενώ η κατανάλωση φυσικά παραγόμενης φρουκτόζης έχει παραμείνει ίδια (United States Department of Agriculture Economic Research Service report, 2007, US Census Bureau, 2003, Nakagawa et al, 2005, Aronian, 2004, Block, 2004).

Πριν από έναν αιώνα περίπου ο Osler καθόρισε τη δίαιτα χαμηλή σε φρουκτόζη ως μέσο για την πρόληψη της ουρικής αρθρίτιδας (Nakagawa et al, 2005), συγκεκριμένα αναφέρει στο έργο του (Osler, 1893) ότι «η ζάχαρη θα πρέπει να μειωθεί στο ελάχιστο και τα πιο γλυκά φρούτα δεν θα πρέπει να καταναλώνονται» (Nakagawa et al, 2005). Ωστόσο, οι συνήθειες διατροφικές συστάσεις για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας αναφέρονται σε περιορισμό της πρόσληψης πουρίνης και οινόπνευματών ποτών αλλά

όχι και αναψυκτικών με ζάχαρη (Fam, 2002, Emmerson, 1996). Παρόλα αυτά, τα αναψυκτικά μπορεί να περιέχουν πολύ μικρές ποσότητες πουρίνης, αλλά υψηλές φρουκτόζης, το μόνο γνωστό υδατάνθρακα με την ικανότητα να προκαλεί αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο πλάσμα του αίματος (Nakagawa et al, 2005, Fox & Kelley, 1972, Stirpe et al, 1970, Emmerson, 1974, Perheentupa, 1967). Στον οργανισμό του ανθρώπου η από του στόματος ή η ενδοφλέβια χορήγηση φρουκτόζης οδηγεί σε ταχεία αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο πλάσμα μέσω της έντονης υποβάθμισης των νουκλεοτιδίων της πουρίνης και της αύξησης της πρωτεϊνοσύνθεσης (Raivio et al, 1975, Gibson et al, 1983). Η φρουκτόζη προκαλεί την παραγωγή του ουρικού οξέος αυξάνοντας την σύνθεση ATP από ADP, πρόδρομο της παραγωγής του ουρικού οξέος (Choi et al, 2005, Fox & Kelley, 1972, Gibson et al, 1983, Faller & Fox, 1982). Συγκεκριμένα, η φωσφορυλίωση της φρουκτόζης, που λαμβάνει μέρος στο ήπαρ, χρησιμοποιεί ATP οδηγώντας στην ακόλουθη εξάντληση φωσφόρου, βασικό όριο για την αναγέννηση του ATP από ADP. Αυτό το στάδιο με την σειρά του χρησιμεύει ως υπόστρωμα προς την καταβολική οδό σχηματισμού του ουρικού (Fox et al, 1987). Με αποτέλεσμα, λίγα λεπτά μετά την έγχυση φρουκτόζης, τα επίπεδα του ουρικού στο πλάσμα του αίματος και στα ούρα να αυξάνονται (Fox & Kelley, 1972). Ταυτόχρονα, η εξάντληση των νουκλεοτιδίων πουρίνης επιταχύνει την *de novo* σύνθεση πουρινών και εν τέλει, ενισχύουν την παραγωγή ουρικού οξέος (Raivio et al, 1975). Άλλα σάκχαρα, όπως η γλυκόζη δε φαίνεται να έχουν την ίδια αρνητική επίδραση στις τιμές του ουρικού (Nakagawa et al, 2005). Η επίδραση της φρουκτόζης φάνηκε να είναι εξαιρετικά υψηλή για άτομα με υπερουριχαιμία ή πάσχοντες από ουρική αρθρίτιδα (Stripe et al, 1972).

Επιπλέον, η φρουκτόζη θα μπορούσε να προκαλέσει έμμεση αύξηση του ουρικού στον ορό και τον κίνδυνο ουρικής αρθρίτιδας μέσω της αύξησης της αντίστασης στην ινσουλίνη και τα επίπεδα ινσουλίνης που υπάρχουν στην κυκλοφορία του σώματος (Wu et al, 2004). Πειραματικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ζώα και ανθρώπους, έχουν όλες οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η υψηλή κατανάλωση φρουκτόζης συμβάλλει στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης, μειωμένης ανοχής στην γλυκόζη και υπερινσουλιναίμια (Blakely et al, 1981, Thorburn et al, 1989, Zavaroni et al, 1980, Rizkalla et al, 1993).

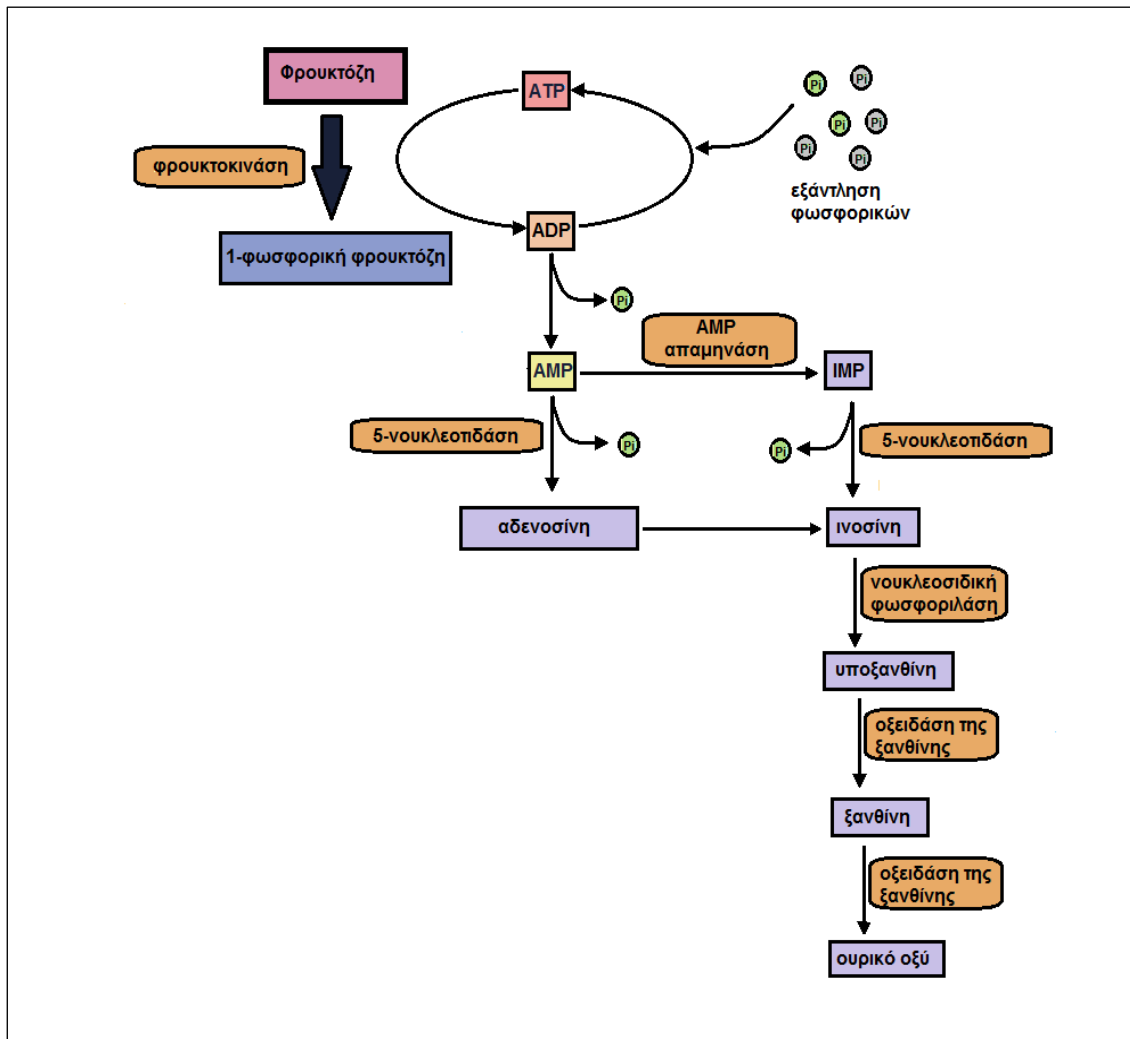
Εν τέλει, η κατανάλωση φρουκτόζης έχει την ικανότητα μέσω δυο μηχανισμών να προκαλεί αύξηση της παραγωγής ουρικού οξέος:

1. Εκτεταμένη αποφωσφορυλίωση του ATP εξαιτίας υψηλής συγκέντρωσης φρουκτόζης, η οποία με την σειρά της οδηγεί σε ταχεία παραγωγή του AMP που

είτε απαμινώνεται σε IMP, είτε δεφωσφορυλιώνεται σε αδενοσίνη, ωστόσο και τα δυο στην συνέχεια μετατρέπονται σε υποξανθίνη και τέλος σε ουρικό οξύ.

- Εξάντληση του ATP που έχει σαν αποτέλεσμα την αφαίρεση της ανασταλτικής επίδρασης που ασκεί κανονικά το ATP μετά την υποβάθμιση του AMP, προωθώντας έτσι στην περαιτέρω διάσπαση του (Woods et al, 1970).

Εικόνα 26: Επίδραση φρουκτόζης στο μεταβολισμό του ουρικού οξέος



(Choi et al, 2010)

Από τη δεκαετία του 1980, πολλές ομάδες έχουν ερευνήσει την επίδραση των υδατανθράκων και κυρίως της φρουκτόζης στα επίπεδα του ουρικού οξέος. Μια από τις πρώτες έρευνες αποτελεί η μελέτη που διεξήχθη το 1974 από τον Emmerson. Το θέμα της αποτελούσε η επίδραση της από του στόματος χορηγούμενης φρουκτόζης, στα επίπεδα του ουρικού. Η μελέτη ήταν πολύ μικρή, καθώς ο πληθυσμός της περιοριζόταν στα 3 άτομα. Ωστόσο, τα συμπεράσματα της επιβεβαίωσαν τις θεωρίες περί θετικής επίδρασης της φρουκτόζης στα επίπεδα του ουρικού οξέος (Emmerson, 1974). Το 1975 διενεργήθηκε

μια ακόμα έρευνα με θέμα την πιθανή διέγερση της παραγωγής πουρίνης, παραγόμενης από τον ανθρώπινο οργανισμό μετά από έγχυση φρουκτόζης. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η μέτρηση του ρυθμού σύνθεσης πουρίνης, τρεις με τέσσερις ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 125-200gr φρουκτόζης. Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν πέντε άτομα, εκ των οποίων ο ένας έπασχε από οστεοαρθρίτιδα και τέσσερις από ουρική αρθρίτιδα. Οι μετρήσεις που έγιναν ήταν η μετατροπή της γλυκίνης σε ουρικό οξύ στα ούρα, η ποσότητα και ο ρυθμός αύξησης του στα ούρα μέσω της νεφρικής λειτουργίας και η ποσότητα του αζώτου στα ούρα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η φρουκτόζη προκάλεσε αύξηση του ουρικού οξέος σε όλους τους συμμετέχοντες, ενώ ο ρυθμός μετατροπής αυξήθηκε μόνο στους τέσσερις. Ο αυξημένος ρυθμός μετατροπής της γλυκίνης σε ουρικό έγινε φανερό από την αυξημένη εξωνεφρική απέκκριση, της οποίας τα ποσοστά ανέβηκαν από 21% έως 430%. Σε δυο ασθενείς, η ενδοφλέβια έγχυση φρουκτόζης, προκάλεσε αύξηση της κρεατινίνης κατά 10% έως 11%, ενώ η αύξηση της τιμής του ουρικού οξέος αυξήθηκε αντίστοιχα κατά 84% έως 159%. Αξιοσημείωτο ήταν και το συμπέρασμα ότι μεγαλύτερη επίδραση φάνηκε να έχει ο ρυθμός της έγχυσης παρά η ολικώς εγχεόμενη ποσότητα φρουκτόζης (Raivio et al, 1975).

Ωστόσο, τα επόμενα χρόνια έγιναν και ανάλογες έρευνες και για άλλα σάκχαρα, καθώς μετά τα θετικά αποτελέσματα της φρουκτόζης και κάποια ακόμα σάκχαρα θεωρήθηκαν ύποπτα για ανάλογες επιδράσεις στις τιμές του ουρικού οξέος. Μια σημαντική έρευνα με θέμα την επίδραση ποικίλων σακχάρων όπως, η σουκρόζη, η φρουκτόζη και η ξυλιτόλη στον μεταβολισμό του ουρικού διεξήχθη το 1976. Τα στοιχεία της έρευνας απέδειξαν ότι δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις τιμές τριγλυκεριδίων, γλυκόζης, ινσουλίνης, ουρικού οξέος, γαλακτικού οξέος, στη συγκέντρωση πυρουβικού οξέος ή τέλος στην απεκκρινόμενη ποσότητα ούρων των ατόμων στις ομάδες που λάμβαναν είτε σακχαρόζη, είτε ξυλιτόλη. Επιπλέον, τα επίπεδα χοληστερόλης στο ορό του αίματος ήταν χαμηλότερα στην ομάδα που κατανάλωνε φρουκτόζη σε σύγκριση με αυτή της ξυλιτόλης, ωστόσο, η διαφορά αυτή εξαλείφτηκε όταν αποκλείστηκαν από τις μετρήσεις συμμετέχοντες που είχαν υψηλά ποσοστά χοληστερόλης κατά την έναρξη της έρευνας. Τέλος, τα αποτελέσματα των χορηγούμενων ποσοτήτων φρουκτόζης και ξυλιτόλης που μελετήθηκαν δεν παρουσίασαν καμιά διαφορά με τα αποτελέσματα της σουκρόζης (Huttunen et al, 1976).

Μια ακόμα μελέτη με θέμα την επίδραση της γλυκόζης, της φρουκτόζης, της σουκρόζης και της σορβιτόλης στο πλάσμα του αίματος διεξήχθη το 1978. Ο πληθυσμός της έρευνας αποτελείτο από εννέα μόνο υγιείς άνδρες ειδικότητας ιατρού ή οδοντίατρου.

Οι δόσεις που τους δίνονταν ήταν 0,25, 0,5 0,75 και 1gr γλυκόζης, σουκρόζης, φρουκτόζης και σορβιτόλης και 4 ml νερό/κίλο σωματικού βάρους. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν φυσιολογικό βάρος και δεν εμφάνιζαν κανενός είδους πρόβλημα με τις τιμές σακχάρου τους. Μόνο από την σορβιτόλη δεν δόθηκε 1gr, καθώς έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί διάρροια. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων έγιναν μετά από δώδεκα ώρες νηστείας, ενώ τα δείγματα αίματος δίνονταν κάθε 15, 30, 60, 90 λεπτά μετά την κατάποση διαλυμάτων σακχάρου. Οι ποσότητες των σακχάρων δίνονταν με τυχαία σειρά. Οι μετρήσεις που έγιναν στα δείγματα αίματος ήταν για επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης, φρουκτόζης, τριγλυκεριδίων, γλυκερόλης, ουρικού οξέος, λακτικού και πυρουβικού οξέος (Macdonald et al, 1978).

Όσον αφορά στις τιμές του ουρικού οξέος, παρατηρήθηκε μια ιδιαίτερα σημαντική αύξηση μετά από κάθε πρόσληψη φρουκτόζης, αλλά δεν έδειχνε να ρυθμίζεται με βάση την ποσότητα φρουκτόζης που δινόταν. Επίσης, μετά από τις τρεις δόσεις σουκρόζης, παρατηρήθηκε μια μέση αύξηση στις τιμές του ουρικού, ενώ μετά από την γλυκόζη και την σορβιτόλη δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά (Macdonald et al, 1978). Αργότερα έγινε μια μελέτη για να εξεταστούν οι μεταβολικές επιδράσεις της κατανάλωσης της φρουκτόζης για 2 εβδομάδες ως γλυκαντική ουσία στη διατροφή 11 φυσιολογικών ατόμων. Μελετήθηκαν επτά γυναίκες και τέσσερις άνδρες. Κατά τη διάρκεια της μελέτης κάθε άτομο έπρεπε να καταναλώσει μια ισοθερμιδική δίαιτα (εύρος της θερμοιδικής πρόσληψης 1830 – 3000Kcal). Κατά τη περίοδο της μελέτης η φρουκτόζη είχε αντικαταστήσει τη σακχαρόζη (63 - 99 gr / ημέρα). Από τα στοιχεία προέκυψε ότι η δίαιτα φρουκτόζης δεν είχε δυσμενείς επιπτώσεις στα τριγλυκερίδια, στο πυροσταφυλικό, στο γαλακτικό και στο μεταβολισμό του ουρικού οξέος, ενώ εμφανίστηκε μια μέτρια μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης και των επιπέδων της ινσουλίνης. (Crapo et al, 1984)

Σε μια άλλη μελέτη εξετάστηκαν οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της φρουκτόζης ως φυσική γλυκαντική ουσία στα φυσιολογικά γεύματα σε περιπατητικούς παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη τύπου II. Η μελέτη αυτή διήρκεσε 12 εβδομάδες σε 9 εξωτερικούς ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν συμπληρώματα 60gr κρυσταλλικής φρουκτόζης (ομάδα Α). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα συμπληρώματα φρουκτόζης ήταν καλά ανεκτά χωρίς αρνητικές επιπτώσεις στο γλυκαιμικό έλεγχο και σημαντικές ανεπιθύμητες παρενέργειες, ενώ τα μεταβολικά υποπροϊόντα της φρουκτόζης, όπως το γαλακτικό οξύ ορού και τα επίπεδα ουρικού οξέος παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα και στις δύο ομάδες στο τέλος της μελέτης. (Osei et al, 1987)

Λίγα χρόνια αργότερα μελετήθηκαν οι επιπτώσεις της πρόσληψης της φρουκτόζης στη ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος, στους υποδοχείς ινσουλίνης των ερυθροκυττάρων και στο μεταβολισμό των λιπιδίων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στη μελέτη συμμετείχαν μονάχα οκτώ άτομα και μέσα στις διάφορες μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν συμπεριλαμβάνονταν και το ουρικό οξύ. Οι συμμετέχοντες έλαβαν 30gr φρουκτόζης αντί για ισοθερμιδική ποσότητα αμύλου. Η ποσότητα της φρουκτόζης μπορούσε να ληφθεί σε οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας σαν μέρος μια διατροφής με 50% υδατάνθρακες, 30% λίπος και 20% πρωτεΐνη. Οι ερευνητές δεν βρήκαν καμία σημαντική διαφορά στις τιμές του ουρικού οξέος (Grigoresco et al, 1988).

Σε μια συγχρονική τυχαιοποιημένη 12μηνη μελέτη διερευνήθηκαν οι επιπτώσεις της φρουκτόζης στο μεταβολισμό της γλυκόζης των λιποπρωτεϊνών και των απολιποπρωτεϊνών. Ο πληθυσμός αποτελούνταν από 13 ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου δύο. Κρυσταλλική φρουκτόζη καταναλώθηκε από τους ασθενείς 60gr ημερησίως σε τρεις ίσες δόσεις κατά το πρώτο εξάμηνο της έρευνας ως μέρος μιας ισοθερμιδικής διατροφής. Το 35% των υδατανθράκων προέρχονταν από σύνθετους και το υπόλοιπο 15% από απλούς και συγκεκριμένα μόνο από φρουκτόζη. Μετά το πέρας της παρέμβασης εξετάστηκαν διάφοροι παράμετροι συμπεριλαμβανομένου και του ουρικού οξέος. Οι ερευνητές δεν βρήκαν σημαντικές επιπτώσεις της φρουκτόζης στο ουρικό οξύ (Osei et al, 1989)

Τέλος, το 2008 διεξήχθη μια μεγάλη μελέτη με θέμα την κατανάλωση αναψυκτικών με ζάχαρη, τα αναψυκτικά διαίτης και την επίδραση τους στα επίπεδα του ουρικού οξέος. Η έρευνα διεξήχθη τα έτη 1988 έως το 1994, σε υγιείς πολίτες των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, ηλικίας άνω των 20 ετών. Η μελέτη ξεκίνησε με κατ' οίκον συνέντευξη, ενώ στην συνέχεια οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε εξετάσεις αίματος και ούρων. Από τους αρχικούς συμμετέχοντες, μόνο οι 14.761 έγιναν αποδεκτοί χάρις στο ολοκληρωμένο ιστορικό τους που απέστειλαν, από αυτούς μόνο οι 6.906 ήταν άνδρες και οι 7.855 ήταν γυναίκες. Μετά τον αποκλεισμό όσων δήλωσαν ότι ήδη έπασχαν από ουρική αρθρίτιδα ή ακολουθούσαν φαρμακευτική αγωγή με αλλοπουρινόλη ή ουρικοζουρικά., οι συμμετέχοντες μειώθηκαν στους 14.317 (Choi et al, 2008).

Η εκτίμηση της κατανάλωσης αναψυκτικών με ζάχαρη και διαίτης, έγινε με στοιχεία από την κατ' οίκον συνέντευξη. Συγκεκριμένα, δόθηκαν αρκετές πληροφορίες πάνω στην πρόσληψη αναψυκτικών, καθώς και χυμού πορτοκαλιού μέσω ενός ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (Hu et al, 1999, Fekanich et al, 1993). Οι πληροφορίες για τον μέσο όρο της ημερήσιας πρόσληψη κρέατος, θαλασσινών

και γαλακτοκομικών συλλέχθηκαν από τις απαντήσεις που δόθηκαν στο ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων. Η πρόσληψη φρουκτόζης και ολικής ενέργειας προέκυψε μετά διαιτητική ανάκληση εικοσιτετραώρου. Τέλος η ολική κατανάλωση καφεΐνης υπολογίστηκε με βάση τους πίνακες σύστασης τροφίμων του Τμήματος Γεωργίας των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής. Τα συμπεράσματα έδειξαν ότι η περιεκτικότητα των αναψυκτικών σε καφεΐνη είναι 137 mgr ανά φλιτζάνι, του τσαγιού 47 mgr και του αναψυκτικού κόκα κόλας 46 mgr (Salazar-Martinez et al, 2004, Choi et al, 2007). Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν από κάθε ασθενή είναι το ύψος και το βάρος, η χρήση φαρμακευτικής αγωγής, όπως διουρητικά, αντιυπερτασικά, αλλοπουρινόλης και ουρικοζουρικών δεσμευτών. Επιπλέον, το ιατρικό ιστορικό όπως, η υπέρταση και η ουρική αρθρίτιδα, τα επίπεδα κρεατινίνης και το αποτέλεσμα του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Όμως, ελέγχθηκαν και ποικίλες παράμετροι, όπως το φύλο, η ηλικία, το BMI και η κατανάλωση αλκοόλ (Choi et al, 2008).

Από τα αποτελέσματα της έρευνας παρατηρήθηκε ότι η μέση ηλικία του πληθυσμού αποτέλεσαν τα 45 έτη, η μέση τιμή ουρικού οξέος τα 5,32 mg/dl (6,05 mg/dl για τους άνδρες και 4,63 mg/dl για τις γυναίκες). Το 18% των συμμετεχόντων ήταν υπερουριχαιμικοί (19% για τους άνδρες και 17% για τις γυναίκες). Γενικά, τα συμπεράσματα της μελέτης έδειξαν ότι αυξημένη πρόσληψη αναψυκτικών και κρέατος ήταν αυξημένα στον πληθυσμό των ανδρών που έπασχαν από ουρική αρθρίτιδα. Αντιθέτως, η ηλικία, η συχνότητα πασχόντων από υπέρταση και η χρήση διουρητικών προκαλούσαν μια σημαντική μείωση στην διάγνωση νέων περιστατικών ουρικής αρθρίτιδας. Ωστόσο, στους περισσότερους συμμετεχόντες, άνδρες και γυναίκες βρέθηκε ότι η αυξημένη κατανάλωση χυμού πορτοκαλιού προκάλεσε αύξηση στα επίπεδα του ουρικού, ενώ αντίστοιχα, η αυξημένη κατανάλωση αναψυκτικών διαίτης, αυξημένο BMI και ιστορικού υπέρτασης εμφάνιζαν μείωση (Choi et al, 2008).

Τα αναψυκτικά με ζάχαρη προκαλούσαν αύξηση στα επίπεδα του ουρικού. Μετά την προσαρμογή των συγχυτικών παραγόντων, τα επίπεδα του οξέος ήταν και πάλι μεγαλύτερα από την ομάδα των ατόμων που δεν τα κατανάλωναν, κατά 0.12, 0.2, 0.38 και 0.45 mg/dl, αντίστοιχα για τις υποομάδες <0.5, 0.5-0.9, 1-3, ≥ 4 μερίδες αναψυκτικών ανά ημέρα. Κατ' επέκταση οι διαφορές ήταν μικρές αλλά παρέμειναν σημαντικές. Αντιθέτως, τα αναψυκτικά διαίτης είχαν μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση, ενώ μετά τους συγχυτικούς παράγοντες η σχέση τους υποτιμήθηκε, με αποτέλεσμα η συσχέτιση τους να μην είναι πλέον στατικά σημαντική. Όσο αναφορά την κατανάλωση χυμού πορτοκαλιού, υπήρξε μια μέτρια συσχέτιση με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος, μετά τους συγχυτικούς

παράγοντες τα αποτελέσματα παρέμειναν σημαντικά για την ομάδα που κατανάλωνε ≥ 1 ποτήρι την ημέρα με μεταβολή του ουρικού κατά 0.17 mg/dl σε σχέση πάντα με την ομάδα όσων δεν κατανάλωναν καθόλου χυμό πορτοκαλιού. Παρόμοιες ήταν οι συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν ανάμεσα στα αναψυκτικά και τον χυμό πορτοκαλιού (Choi et al, 2008).

Ο Choi και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν ακόμη μια προοπτική μελέτη με στόχο να εξεταστεί η σχέση μεταξύ της πρόσληψης της ζάχαρης από αναψυκτικά, της φρουκτόζης και του κινδύνου εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας στους άνδρες. Η υποψήφια ομάδα (cohort) παρακολούθηθηκε για πάνω από 12 έτη. Ενώ αποτελεί μια μελέτη παρακολούθησης των επαγγελματιών υγείας. Οι συμμετέχοντες ήταν 46 393 άνδρες χωρίς ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας. Αρχικά παρείχαν πληροφορίες σχετικά με την πρόσληψη των μη οινοπνευματωδών ποτών και της φρουκτόζης μέσω επικυρωμένων ερωτηματολογίων συχνότητας τροφίμων. Τα περιστατικά της ουρικής αρθρίτιδας έπρεπε να πληρούν τα κριτήρια της έρευνας του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας για την ουρική αρθρίτιδα (Choi et al, 2007).

Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τα 12 χρόνια παρακολούθησης αναφέρθηκαν 755 επιβεβαιωμένα περιστατικά ουρικής αρθρίτιδας. Ο κίνδυνος περιστατικών ουρικής αρθρίτιδας αυξήθηκε με την αύξηση της πρόσληψης αναψυκτικών που περιείχαν ζάχαρη. Ο κίνδυνος ήταν σημαντικά αυξημένος όταν η πρόσληψη έφτανε τις 5-6 μερίδες εβδομαδιαίως. Τα άτομα που κατανάλωναν 2 ή περισσότερων μερίδων αναψυκτικών ημερησίως είχαν 85% μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν περιστατικό ουρικής αρθρίτιδας σε σύγκριση με τα άτομα που κατανάλωναν λιγότερη από μια μερίδα το μήνα. Αντίθετα τα αναψυκτικά διαίτης δεν συσχετίστηκαν με τον κίνδυνο εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας. Επιπλέον ο κίνδυνος αυξάνονταν σημαντικά με την αύξηση της πρόσληψης φρουκτόζης. Μάλιστα ο κίνδυνος μεταξύ των ανδρών στο υψηλότερο πεμπτημόριο πρόσληψης ήταν δύο φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τους άνδρες στο χαμηλότερο πεμπτημόριο πρόσληψης. Οι παραπάνω συσχετίσεις ήταν ανεξάρτητες από διατροφικούς παράγοντες κινδύνου της ουρικής αρθρίτιδας, το δείκτη μάζας σώματος, την ηλικία, την υπέρταση, τη χρήση διουρητικών, κατανάλωση οινοπνεύματος, ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας. Η παρούσα μελέτη είναι μια αποδείξει από προοπτικά δεδομένα ότι η φρουκτόζη και οι τροφές πλούσιες σε αυτή είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου και ίσως θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην πρωτογενή πρόληψη της ουρικής αρθρίτιδας στους άνδρες(Choi et al, 2007).

Σε μια μεγάλη μελέτη εξετάστηκε η διαιτητική πρόσληψη φρουκτόζης ως μια δυνητική συσχέτιση με τον κίνδυνο υπερουριχαιμίας σε ένα πληθυσμό ενηλίκων. Τα

δεδομένα της διαιτητικής πρόσληψης, των δημογραφικών στοιχείων, της κατάστασης υγείας τους και οι αναλύσεις αίματος για τους συμμετέχοντες είχαν ληφθεί από το κέντρο ελέγχου ασθενειών των Ηνωμένων Πολιτειών και το εθνικό σύστημα υγείας και έρευνας εξέτασης της διατροφής. Αυτό το έργο αποτελεί την πρώτη προσπάθεια αξιολόγησης των πιθανών σχέσεων της φρουκτόζης με τον κίνδυνο για υπερουριχαιμία, χρησιμοποιώντας πολλαπλή εθνική βάση δεδομένων στις ΗΠΑ. Οι ερευνητές συγκέντρωσαν συνολικά 9384 άτομα ηλικίας από 20 έως 80 ετών, χωρίς ιστορικό διαβήτη, καρκίνου ή καρδιακής νόσου (Sun et al, 2010).

Η επεξεργασία των δεδομένων έδειξε να μην υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην διαιτητική πρόσληψη φρουκτόζης και του υψηλού κινδύνου για υπερουριχαιμία. Απροσδόκητα τα άτομα που ήταν στην ομάδα με την υψηλότερη πρόσληψη φρουκτόζης φαινόταν να έχουν χαμηλότερο κίνδυνο για υπερουριχαιμία, ωστόσο τα δεδομένα δεν ήταν αρκετά ισχυρά για να προταθεί ότι η αυξημένη πρόσληψη φρουκτόζης συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο υπερουριχαιμίας. Οι διαφορές του ουρικού οξέος στο πλάσμα μεταξύ των διαφόρων τεταρτημορίων της πρόσληψης φρουκτόζης ήταν πολύ μικρές. Το αποτέλεσμα για την δυναμική επίδραση της φρουκτόζης στα πλαίσια μιας συνήθους διατροφής διαφέρει από ευρήματα άλλων βραχυπρόθεσμων μελετών με ανορθόδοξες εκθέσεις ή και επίπεδα διαχείρισης του ουρικού οξέος (Sun et al, 2010).

Σε μια άλλη προοπτική μελέτη των ΗΠΑ εξετάστηκε η σχέση της κατανάλωσης των πλούσιων σε φρουκτόζη ποτών και του κινδύνου για ουρική αρθρίτιδα σε ένα γυναικείο πληθυσμό. Αναλύθηκαν στοιχεία από 78906 γυναίκες που είχαν συλλεχθεί στα 22 χρόνια που εκτίνονταν η μελέτη. Ο πληθυσμός δεν είχε ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας κατά την έναρξη και οι πληροφορίες σχετικά με την κατανάλωση των ποτών συλλέχθηκαν με ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Στη διάρκεια της παρακολούθησης 778 τεκμηριωμένα περιστατικά ουρικής αρθρίτιδας είχαν εμφανιστεί. Η αυξημένη κατανάλωση ζαχαρούχων αναψυκτικών είχε ανεξάρτητη σχέση με τον αυξημένο κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα. Αντίθετα τα αναψυκτικά διαίτης δεν σχετίζονταν με κίνδυνο να εμφανίσουν την νόσο. Όσες γυναίκες κατανάλωναν μια μερίδα αναψυκτικού την ημέρα είχαν 74% υψηλότερο κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα, ενώ όσες 2 ή περισσότερες μερίδες είχαν 2.4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα για γυναίκες που κατανάλωναν 2 ή περισσότερες μερίδες χυμό πορτοκαλιού την ημέρα όπου παρουσίαζαν 2.4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ουρική αρθρίτιδα. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ομάδα των γυναικών που κατανάλωνε τα πλούσια σε φρουκτόζη αναψυκτικά είχε μεγαλύτερο κίνδυνο για

ουρική αρθρίτιδα. Ωστόσο η συμβολή αυτών των πλούσιων σε φρουκτόζη αναψυκτικών στο κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα στο γενικό πληθυσμό πιθανό να περιοριζόταν δεδομένου του μικρότερου ποσοστού των γυναικών (Choi et al, 2010).

Το Εθνικό Σύστημα Υγείας και Διατροφικής Έρευνας εξέτασε μεταξύ του 2001-2002 ένα εθνικά αντιπροσωπευτικό δείγμα ανδρών και γυναικών. Η έρευνα αυτή συμπεριέλαβε 4073 άτομα (1988 άνδρες και 2085 γυναίκες) ηλικίας 18 ετών αποκλείοντας γυναίκες που ήταν έγκυες, άτομα που ανέφεραν ενεργειακή πρόσληψη κάτω από 600kcal την ημέρα ή πάνω από 4000kcal, όσοι δεν είχαν μετρήσεις του ουρικού οξέος και τέλος όσοι ανέφεραν χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος. Η διαιτητική πρόσληψη αξιολογήθηκε με μόνο μια ανάκληση 24ώρου. Χρησιμοποιήθηκε πολυμεταβλητή γραμμική παλινδρόμηση για να ρυθμίσει διάφορους συμπαραγόντες όπως η ηλικία, το φύλο, η πρόσληψη ενέργειας, κατανάλωση οινοπνεύματος, ο δείκτης μάζας σώματος, η χρήση διουρητικών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι άνδρες στο υψηλότερο τεταρτημόριο πρόσληψης σακχάρων και ζαχαρούχων αναψυκτικών είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στο πλάσμα συγκριτικά με το χαμηλότερο τεταρτημόριο πρόσληψης. Στο γυναικείο φύλο μετά την προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες δεν φάνηκε να υπάρχουν σημαντικές συσχετίσεις. Οι ερευνητές τόνισαν ότι χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση για τις διαφορές που βρέθηκαν στα δύο φύλα και για την αιτιότητα των ενώσεων που βρέθηκαν (Gao et al, 2007).

5.2.6 Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C αποτελεί μία απαραίτητη βιταμίνη που συμμετέχει σε μια σειρά ενζυμικών αντιδράσεων. Λειτουργεί επιπλέον σαν ένα μη-ενζυμικό υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό, υπεύθυνο για την πρόληψη της οξειδωτικής βλάβης από ελεύθερες ρίζες, ενεργό οξυγόνο και είδη αζώτου (Huang et al, 2005). Συμμετέχει στον σχηματισμό του κολλαγόνου, την απορρόφηση του σιδήρου, την ισχυροποίηση των τριχοειδών αγγείων, στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Ζαμπέλας, 2003). Τα υποτιθέμενα, αλλά μακράν μη αποδεδειγμένα πλεονεκτήματα της βιταμίνης C στην υγεία του ανθρώπου περιλαμβάνουν την μειωμένη ευαισθησία και διάρκεια του κοινού κρυολογήματος και του μειωμένου κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών, ογκολογικών και εκφυλιστικών παθήσεων (Huang et al, 2005). Πηγές τροφίμων πλούσιων σε βιταμίνης C αποτελούν γενικώς τα φρέσκα φρούτα και λαχανικά, όπως πιπεριές, πορτοκάλια, λεμόνια, ντομάτες, πράσινα λαχανικά και μαύρες σταφίδες (Ζαμπέλας, 2003).

Όσον αναφορά την δράση της βιταμίνης C στο ουρικό οξύ φαίνεται να εμφανίζει ουρικοζουρικά αποτελέσματα που πιθανόν να οφείλονται στην καταστολή της νεφρικής επαναπορρόφησης του ουρικού οξέος μέσω του συστήματος ανταλλαγής/μεταφορών ανιόντων στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. (Berger et al, 1977; Stein et al, 1976) Οι πρόσφατες εξελίξεις των μοριακών μηχανισμών της νεφρικής μεταφοράς του ουρικού οξέος δείχνουν ότι το ουρικοζουρικό αποτέλεσμα μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω cis-αναστολής του URAT1 (μεταφορέα 1 του ουρικού οξέος, ο βασικός στόχος τυπικών ουρικοζουρικών φαρμάκων) (Enomoto et al, 2002) ή του νάτριο-εξααρτώμενου ανιόν-συνμεταφορέα (π.χ., SLC5A8/A12), ή και των δύο στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια (Choi et al, 2005). Επιπλέον, μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη έδειξε ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης C (500 mg / d) αύξησαν σημαντικά το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, παρέχοντας ένα άλλο πιθανό μηχανισμό για την ουρικοζουρική επίδραση της βιταμίνης C. Η πιθανή αιτία της αύξησης της σπειραματικής διήθησης πιθανόν να είναι η αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης C που μειώνει την μικροαγγειακή ισχαιμία στα σπειράματα και οδηγεί στην αύξηση της ροής του αίματος στο χώρο προκαλώντας διαστολή των προσαγωγών αρτηριολίων και αναστολή της επαναρρόφησης του ουρικού οξέος μαζί με τα ιόντα όπως το νάτριο και το κάλιο που ασκούν οσμωτικά αποτελέσματα. (Huang et al, 2005)

Τα φρούτα και τα λαχανικά, τα οποία είναι πλούσια σε ιχνοστοιχεία, καθώς και σε φυλλικό οξύ, βιταμίνη C και φυτικές ίνες, βρέθηκαν να έχουν ένα σημαντικό προστατευτικό ρόλο έναντι της ουρικής αρθρίτιδας. Προηγούμενες έρευνες έχουν δείξει ότι περίπου τα δύο τρίτα του ουρικού οξέος που παράγονται καθημερινά αποβάλλονται από τα ούρα και το ένα τρίτο αποβάλλεται άμεσα στις εντερικές εκκρίσεις και το σάλιο (Sorensen et al, 1980; Owen-Smith et al, 1981). Αυτό μπορεί να εξηγήσει την πιθανή προστατευτική επίδραση της πρόσληψης των διαιτητικών ινών και διαλυτών φυτικών ινών έναντι της ουρικής αρθρίτιδας που φάνηκε στην εκτίμηση της συνήθους διαίτας με τα κινέζικα ερωτηματολόγια συχνότητας τροφίμων. Οι διαιτητικές ίνες έχουν αναγνωρισθεί να έχουν ευεργετική δράση στην εντερική κινητικότητα καθώς φαίνεται να παίζουν ρόλο στη συγκράτηση του ουρικού οξέος στο έντερο και την αποβολή του, έτσι διατυπώθηκε η άποψη ότι η πρόσληψη φυτικών ινών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της ουρικής αρθρίτιδας (Ching-Lan, 2003).

Από μελέτες που διεξήχθησαν τις προηγούμενες δεκαετίες έγινε φανερό ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης C είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος διαμέσου της ουρικοζουρικής της επίδρασης, Το ουρικό οξύ προσπαθεί να

επαναρροφηθεί στους νεφρούς μέσω ανταλλαγής ιόντων από το σύστημα μεταφοράς των εγγύς σωληναρίων (Mitch et al, 1981, Berger et al, 1977, Sutton et al, 1983, Stein et al, 1976). Ωστόσο, αυτές οι έρευνες ήταν μικρές, σύντομες και είχαν κάνει χρήση εξαιρετικά υψηλών δόσεων, για παράδειγμα ημερήσια κατάποση 3 έως 12gr ασκορβικού οξέος για αρκετές ημέρες (Huang et al, 2005). Αντιθέτως, οι έρευνες των Mitch και Schmidt έδειξαν ότι τεράστιες ποσότητες ασκορβικού οξέος δεν επηρέασαν την αποβαλλόμενη ποσότητα ουρικού οξέος (Schmidt et al, 1981, Mitch et al, 1981). Συγκεκριμένα, η έρευνα του Mitch απέδειξε ότι η πρόσληψη 4 έως 12gr ασκορβικού οξέος σε τρεις δόσεις, στον μικρό πληθυσμό των έξι υγιών ατόμων, δεν επέφερε κανένα αποτέλεσμα στα επίπεδα του ουρικού στα ούρα (Mitch et al, 1981). Παρόμοια, ήταν τα αποτελέσματα και από την έρευνα Schmidt, όπου η πρόσληψη 10gr ασκορβικού οξέος χωρισμένα σε πέντε δόσεις ημερησίως για πέντε ημέρες, δεν προκάλεσε την παραμικρή μεταβολή στην αποβαλλόμενη ποσότητα ουρικού οξέος στα ούρα (Schmidt et al, 1981).

Μια μελέτη που έλαβε μέρος στο USDA Δυτικό κέντρο έρευνας στο πανεπιστήμιο Davis της Καλιφόρνιας (Jacob et al, 2003). Η αιτία επιλογής των κερασιών για τη συγκεκριμένη αυτή έρευνα αποτελεί το γεγονός ότι όλα τα είδη κερασιών είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά, όπως ανθοκυανίνες, κατεχίνες, χλωρογενικό οξύ, αρωματικές γλυκοσίδες και μελατονίνη. Οι ανθοκυανίνες, οι κυανιδίνες και τέλος οι υδροκινάματες, όταν απομονώνονται από τα κεράσια, είναι ικανά να αναστέλλουν την οξείδωση της LDL χοληστερόλης και των λιποσωμάτων σε σημείο ανταγωνισμού με αυτό της βιταμίνης E (Heinonen et al, 1998; Wang et al, 1999; Seeram et al, 2001). Επίσης, οι ανθοκυανίνες των κερασιών έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη δράση αναστέλλοντας τις αντιδράσεις της κυκλοοξυγενάσης και αναστέλλοντας ριζικά τα αντιδραστικά μονοξειδία του αζώτου (Vanacker, 1995). Σε ενεργές φάσεις, οι ανθοκυανίνες καθώς και άλλες φαινολικές ενώσεις προκαλούν αναστολή της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου και ρύθμιση της έκκρισης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (Wang et Mazza, 2002; Wang et Mazza, 2002). Οι πολυφαινόλες γενικά αποτελούν ενώσεις που εμφανίζουν αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντιθρομβωτική και αντικαρκινική δράση, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων ασθενειών (Hollman & Katan, 1999).

Στην έρευνα συμμετείχαν γυναίκες υγιείς 22 έως 40 ετών, φυσιολογικού βάρους (η κατάσταση της υγείας τους εξετάστηκε μέσα από ποικίλες εξετάσεις αίματος και ούρων και τεστ για μολυσματικές ασθένειες), μη καπνίστριες που δε νοσούσαν και δεν είχαν ιστορικό κάποιας ασθένειας. Από τις δέκα γυναίκες που κατάφεραν να πληρούν τα κριτήρια και συμμετείχαν στην έρευνα ζητήθηκε να μην καταναλώσουν φρούτα, λαχανικά

ή χυμούς για δυο ημέρες πριν την εξέταση ώστε να μην προσλάβουν μεγάλες ποσότητες αντιοξειδωτικών. Κατά τη διάρκεια των τεστ, οι γυναίκες λάμβαναν 45 φρέσκα τοπικά κεράσια (280gr) που είχαν προηγουμένως αποθηκευτεί στους 4 °C, ενώ τους ζητήθηκε να τα καταναλώσουν μέσα σε 10 λεπτά. Πριν από το τεστ καθώς και μιάμιση, τρεις και πέντε ώρες μετά, οι ερευνητές έπαιρναν δείγματα ούρων και αίματος. Στις συμμετέχουσες είχε τονιστεί προηγουμένως να μην καταναλώσουν κανενός είδος τροφής και υγρών μέχρι να δώσουν τα τελευταία δείγματα, εκτός από ένα μπουκάλι νερό 237 ml μετά το τεστ. Το πλάνο της έρευνας ήταν οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη να προσλαμβάνουν 70 gr κερασιών την ημέρα για τις επόμενες 6 ημέρες. Τα δείγματα καταψύχονταν στους -70 °C, ώστε να γίνει περαιτέρω ανάλυση για αντιοξειδωτικά και πολυφαινόλες (Jacob et al, 2003).

Τα συμπεράσματα που βγήκαν από την περαιτέρω εξέταση των δειγμάτων ήταν ότι το 42% των πολυφαινολών που προσλαμβάνει ο άνθρωπος από τα κεράσια είναι με την μορφή υδροκιναματών (163 mg υδροκιναμάτες στα 100gr κερασιών), ενώ το 23% με τη μορφή ανθοκυανίνων. Επίσης, βρέθηκε και ποσότητα δευδροασκορβικού, που αποτελεί την οξειδωμένη μορφή της βιταμίνης C. Στις εξετάσεις αίματος παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του ουρικού πέντε ώρες αφότου κατανάλωσαν τα κεράσια, συγκεκριμένα αρκετά κάτω από τη συνηθη φυσιολογικά επίπεδα. Ενώ από την άλλη, η συγκέντρωση του ουρικού αυξήθηκε σημαντικά στα ούρα πέντε ώρες αφότου κατανάλωσαν τα κεράσια. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι τιμές των TNF και CRP δεν άλλαξαν μετά την κατανάλωση των κερασιών (η CRP μειώθηκε στις τρεις ώρες μετά το γεύμα αλλά επανήλθε στις 5 ώρες), όπως και η αντιοξειδωτική ικανότητα του ανθρώπινου οργανισμού. Ωστόσο, αναφέρθηκε αξιοσημείωτη αύξηση των επιπέδων του ασκορβικού οξέος μιάμιση με τρεισήμισι ώρες μετά το γεύμα (Jacob et al, 2003).

Η ουρική αρθρίτιδα αποτελεί μια σημαντική μεταβολική διαταραχή για τους Κινέζους άντρες στην Ταϊβάν, ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με διατροφικούς παράγοντες κινδύνου καθώς και παράγοντες κινδύνου που προκύπτουν από τον τρόπο ζωής αυτού του πληθυσμού. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ασθενών-μαρτύρων ήταν να διερευνήσει τους ενδεχόμενους παράγοντες κινδύνου από την διατροφή και τον τρόπο ζωής που συνδέονται με την ουρική αρθρίτιδα σε Κινέζους άνδρες. Μεταξύ 1998 και 1999, διεξήχθησαν προσωπικές συνεντεύξεις με 92 ασθενείς από τα εξωτερικά ιατρεία στο Ταϊπέι, οι οποίοι είχαν εμφανίσει επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας αλλά και με 92 υγιείς συμμετέχοντες (Ching-Lan et al, 2003).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συστολική αρτηριακή πίεση, η διαστολική αρτηριακή πίεση, η περιφέρεια μέσης προς ισχία, η περιφέρεια μέσης προς ύψος και ο δείκτης μάζας σώματος ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς από ό, τι στους μάρτυρες. Οικογενειακό ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας καθώς και ο σακχαρώδης διαβήτης ήταν ισχυροί παράγοντες κινδύνου για την ουρική αρθρίτιδα. Οι συχνότητες κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους ασθενείς από ότι στους μάρτυρες. Λογιστικές αναλύσεις παλινδρόμησης έδειξαν ότι η υψηλή κατανάλωση οιοπνεύματος και η χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών, φυλλικού οξέος και βιταμίνης C αύξησαν τον κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα, αλλά δεν βρέθηκε κάποια σχέση με τη πρόσληψη πουρινών. Αφότου τέθηκαν υπό έλεγχο οι συμπαράγοντες, τα προσαρμοσμένα ποσοστά πιθανοτήτων για τα μεσαία και υψηλότερα τεταρτημόρια της αναλογίας περιφέρειας μέσης προς ύψος (0,50 - 0,54 και $\geq 0,55$, αντίστοιχα) ήταν 3,89 και 4,37 αντίστοιχα. Έτσι φάνηκε ότι η κατανάλωση αλκοόλ, αλλά όχι της πουρίνης, ενδέχεται να αποτελεί σημαντικό διατροφικό παράγοντα κινδύνου για την ουρική αρθρίτιδα. Πηγές τροφίμων πλούσιων σε διαιτητικές ίνες, φυλλικό οξύ και βιταμίνη C, όπως φρούτα και λαχανικά, προστατεύουν από την ουρική αρθρίτιδα. Ο λόγος περιφέρειας μέσης προς ισχία, που αποτελεί δείκτης κεντρικής παχυσαρκίας, έχει μια σημαντική γραμμική επίδραση στην εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας, ανεξάρτητη από το δείκτη μάζας σώματος (Ching-Lan et al, 2003).

Μια μεγάλη μακροχρόνια προοπτική μελέτη διεξήχθη το 1986, σε επαγγελματίες υγείας. Ο πληθυσμός αποτελείτο από 51.529 άνδρες ειδικότητας οδοντιάτρων, οπτόμετρων, οστεοπαθητικών, φαρμακοποιών, ποδιάτρων και κτηνιάτρων, ηλικίας 40 έως 75 ετών, κατά κύριο λόγο καυκασιανής φυλής. Η έρευνα ξεκίνησε με την ταχυδρόμηση ερωτηματολογίου σχετικά με την διατροφή, το ιατρικό ιστορικό και την φαρμακευτική αγωγή. Μόνο οι 49.776 άνδρες συμμετέχοντες παρείχαν το πλήρες ιστορικό, όσο αναφορά την πρόσληψη βιταμίνης C (Choi et al, 2004). Ενώ οι απαντήσεις δόθηκαν από ένα ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων που περιελάμβανε πάνω από 130 τρόφιμα και ποτά (Choi et al, 2004, Rimm et al, 1992, Willett et al, 1985). Επιπλέον, δόθηκαν πληροφορίες και για την χρήση βιταμινών.

Το αρχικό ερωτηματολόγιο ολοκληρώθηκε το 1986 και επαναλαμβάνονταν κάθε τέσσερα χρόνια. Η πρόσληψη της διαιτητικώς προσλαμβανόμενης βιταμίνης C υπολογίστηκε από την αναφερόμενη συχνότητα κατανάλωσης της κάθε ομάδας τροφίμων ή ποτών, καθώς και δημοσιευμένα στοιχεία επάνω στο διατροφικό περιεχόμενο συγκεκριμένων μερίδων τροφίμων (Willett et al, 1985). Όσο αναφορά, την

συμπληρωματική πρόσληψη βιταμίνης C, οι συμμετέχοντες είχαν να επιλέξουν από κατηγορίες 0,1 έως 399 mgr, 400 έως 700 mgr, 750 έως 1250 mgr και 1300 mgr και άνω την ημέρα. (Giovannucci et al, 1991). Από την έναρξη και κάθε δυο χρόνια μέχρι το τέλος της μελέτης, οι συμμετέχοντες παρείχαν πληροφορίες για το βάρος, την συχνή χρήση φαρμάκων και τις πιθανές παθολογικές καταστάσεις (Choi et al, 2005). Κατά την διάρκεια των 20 ετών παρακολούθησης, δηλώθηκαν 1.317 νέα κρούσματα ουρική αρθρίτιδας σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικάνικου Κολεγίου Ρευματολογίας (Wallace et al, 1977).

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μια ανεξάρτητη σχέση της πρόσληψης της βιταμίνης C με τον χαμηλότερο κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα. Μάλιστα παρατηρήθηκε μέχρι και 45% χαμηλότερος κίνδυνο στην κορυφή της κατηγορίας πρόσληψης της βιταμίνης C των 1500mg ή περισσότερο. Αυτές οι συσχετίσεις ήταν ανεξάρτητες και από άλλους παράγοντες κινδύνου για ουρική αρθρίτιδα όπως ο δείκτης μάζας σώματος, η ηλικία, η υπέρταση, η χρήση διουρητικών, η κατανάλωση οινοπνεύματος και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η μείωση του κινδύνου συνεχίστηκε σε όλες τις υποομάδες στρωματοποιημένη με το δείκτη μάζας σώματος, τη κατανάλωση οινοπνεύματος και γαλακτοκομικών προϊόντων, παρέχοντας τα πρώτα προοπτικά στοιχεία σχετικά με την αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης της βιταμίνης C και της ουρικής αρθρίτιδας. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης της ουρικής αρθρίτιδας μειώθηκε και με την αύξηση της συμπληρωματικής πρόσληψης βιταμίνης C υποδηλώνοντας ότι μπορεί να είναι ευεργετική στην πρόληψη της ουρικής αρθρίτιδας. Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε μόνο σε άνδρες με αποτέλεσμα να μην μπορούμε να ξέρουμε αν τα αποτελέσματα αυτά θα ήταν ίδια και στα δύο φύλα (Choi et al, 2009).

Σε μια πληθυσμιακή μελέτη εξετάστηκε η σχέση μεταξύ της πρόσληψης της βιταμίνης C και του ουρικού οξέος ορού. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 1387 άνδρες με δείκτη μάζας σώματος κάτω από 30. Η διαιτητική πρόσληψη αξιολογήθηκε με ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων του οποίου η χρήση είχε εγκριθεί για αυτό τον πληθυσμό. Επιπλέον ρωτήθηκαν για τυχών λήψη συμπληρωμάτων της βιταμίνης αυτής και μετρήθηκε η συγκέντρωση του ουρικού οξέος στο πλάσμα. Η μεγαλύτερη πρόσληψη βιταμίνης C συσχετίστηκε με χαμηλότερη συγκέντρωση ουρικού οξέος ακόμα και μετά την προσαρμογή για διάφορους παράγοντες όπως το κάπνισμα, ο δείκτης μάζας σώματος, η εθνικότητα, η ενεργειακή πρόσληψη, η κατανάλωση οινοπνεύματος, πρωτεϊνών από γαλακτοκομικά, φρουκτόζης, κρέατος, θαλασσινών και καφέ. Η σχέση αυτή προέρχονταν σε μεγάλο βαθμό από τη

συμπληρωματική χρήση της βιταμίνης αυτής. Μια αντίστροφη σχέση δόσης-απόκρισης παρατηρήθηκε ανάμεσα στο ουρικό οξύ και τη πρόσληψη 400-500mg βιταμίνης C ημερησίως και φτάνοντας στη συνέχεια να παρουσιάζει μια σταθερότητα. Επιπλέον παρόμοια σημαντική σχέση παρατηρήθηκε όταν χρησιμοποιήθηκαν διαιτητικά στοιχεία έκθεσης, τα οποία αξιολογήθηκαν 4-8 χρόνια πριν την συλλογή αίματος, ως προάγγελοι (Gao et al, 2008).

Σε άλλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη διπλή τυφλή δοκιμή με χρήση εικονικού φαρμάκου, οι ερευνητές προσπάθησαν να προσδιορίσουν τις επιπτώσεις της συμπληρωματικής χρήσης της βιταμίνης C στις συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος στο πλάσμα. Συνολικά 184 ενήλικες μη καπνιστές συμμετείχαν στην μελέτη. Αποκλείστηκαν άτομα που είχαν τακτική έκθεση σε παθητικό κάπνισμα για μία ώρα την ημέρα ή αυτοί που κατανάλωναν πάνω από 14 μερίδες οινοπνευματωδών ποτών την εβδομάδα. Άτομα που λάμβαναν συχνά συμπληρώματα επιλέχθηκαν μόνο μετά την αποχή από αυτά για 2 μήνες. Τα άτομα που επιλέχθηκαν χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες. Η πρώτη ομάδα λάμβανε εικονικό φάρμακο, 380mg όξινο φωσφορικό ασβέστιο και 500mg σογιέλαιο ημερησίως. Η δεύτερη ομάδα λάμβανε 500mg βιταμίνης C και εικονικό φάρμακο 500mg σογιέλαιο ημερησίως. Η Τρίτη ομάδα λάμβανε βιταμίνη E 400IU και εικονικό φάρμακο όξινο φωσφορικό ασβέστιο 380mg ημερησίως. Και τέλος η τέταρτη ομάδα λάμβανε 500mg βιταμίνης C και βιταμίνη E 400IU την ημέρα. Δύο μήνες μετά τη παρέμβαση έγινε λήψη δείγματος αίματος μετά από 12ωρη νηστεία, για μέτρηση ουρικού οξέος και κρεατινίνης. Μετά το τέλος της μελέτης τα επίπεδα του ουρικού οξέος ήταν σημαντικά μειωμένα στην ομάδα που λάμβανε τη βιταμίνη C. Παρόμοιο αποτέλεσμα φάνηκε να υπάρχουν σε υποομάδες που ορίζονταν από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, το δείκτη μάζας σώματος, χρόνιες ασθένειες, λήψη διουρητικών και τα τεταρτημόρια της αρχικής τιμής των επιπέδων του ασκορβικού οξέος στον ορό. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο η λήψη της βιταμίνης C φάνηκε να αυξάνει τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Έτσι οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συμπληρωματική χρήση βιταμίνης C 500mg/ημέρα για δύο μήνες μειώνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο πλάσμα υποδηλώνοντας ότι είναι ευεργετική στη πρόληψη και διαχείριση της ουρικής αρθρίτιδας (Huang et al, 2005).

5.2.7 Ροφήματα καφεΐνης

Ο καφές αποτελεί ένα από τα πιο διαδεδομένα ροφήματα παγκοσμίως. Χαρακτηριστικά, πάνω από το 50% του Αμερικάνικου πληθυσμού καταναλώνει καφέ, ενώ

ο μέσος όρος κατά κεφαλή βρίσκεται στα δυο φλιτζάνια ανά ημέρα (Lundsberg, 1998, Salazar-Martinez et al, 2004). Το χαρακτηριστικό αυτό ρόφημα εκτός από την καφεΐνη περιέχει και πολλά ακόμα συστατικά, όπως σημαντικές ποσότητες καλίου, μαγνησίου και αντιοξειδωτικών συμπεριλαμβανομένου και της φαινόλης του χλωρογενικού οξέος, ισχυρό αντιοξειδωτικό. Τα συστατικά αυτά μπορεί να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στην πορεία παθήσεων, όπως της ουρικής αρθρίτιδας παράλληλα ή και ανεξάρτητα με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Salazar-Martinez et al, 2004). Μελέτες που έχουν διεξαχθεί αναφέρουν ότι η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος μειώνεται εξαιτίας του χλωρογενικού οξέος που πιθανώς να επηρεάζεται και από άλλα αντιοξειδωτικά του καφέ, μειώνοντας τις πιθανότητες εμφάνισης οξειδωτικού στρες (Wu et al, 2005, Arion et al, 1997). Τα αντιοξειδωτικά έχουν τη χαρακτηριστική ικανότητα να βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και σε μελέτες σε αρουραίους, να μειώνουν τις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης (Jacob et al, 1995, Bruce et al, 2003, Thirunavukkarasu & Anuradha, 2004). Το χλωρογενικό οξύ, επίσης, δρα και σαν ανταγωνιστικός αναστολέας της γλυκόζης στην απορρόφησή της από το έντερο (Clifford, 2000).

Ωστόσο, από πρόσφατα στοιχεία που ήρθαν στην επιφάνεια, μια σημαντική φαινολική ένωση του καφέ, το χλωρογενικό οξύ οδηγεί σε μειώσεις των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης μετά από πρόσληψη γλυκόζης από το στόμα (Van Dijk et al, 2009). Αξίζει να αναφερθεί ότι μια μελέτη παρέμβασης απέδειξε ότι ο καφές χωρίς καφεΐνη καθυστερεί την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο και αυξάνει τα επίπεδα του πεπτιδίου 1 που μοιάζει με την γλυκαγόνη (GLP-1) (Johnston et al, 2003). Το πεπτίδιο GLP-1 είναι γνωστό για τις ευεργετικές του επιδράσεις στην διεγερμένη έκκριση ινσουλίνης από την γλυκόζη (Drucker, 1998). Το τσάι ωστόσο, ενώ περιέχει καφεΐνη και μια ποικιλία από αντιοξειδωτικά έχει μικρότερη αντιοξειδωτική ικανότητα και συνεισφέρει λιγότερο από τον καφέ (Wu et al, 2005, Svilaas et al, 2004, Pellegrini et al, 2003). Τέλος, έχει σημειωθεί από έρευνα ότι οι μη-καφεϊνικές ξανθίνες που περιέχονται στον καφέ μπορούν να αναστείλουν την οξείδωση της ξανθίνης και κατά συνέπεια να συμβάλλουν στην μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο πλάσμα (Kiyohara et al, 1999).

Η καφεΐνη (1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη) μεταβολίζεται μετά από απομεθυλίωση καταλήγοντας στην παραξανθίνη (1,7 διμεθυλοξανθίνη). Αυτή με την σειρά της οδηγεί στους κύριους ουρικούς μεταβολίτες L-μέθυλο-ξανθίνη, 1-μέθυλο ουρικό οξύ και ένα παράγωγο ακετυλιωμένης ουρακίλης. Η καφεΐνη και οι άλλες μεθυλοξανθίνες έχει αποδειχθεί ότι ενεργούν ανταγωνιστικά αναστέλλοντας της οξείδωση της ξανθίνης σε

ανθρώπους και ζώα (Kela et al, 1980). Ομοίως, η καφεΐνη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας μέσω αναστολής της οξειδάσης της ξανθίνης στους ανθρώπους (Petrie et al, 2004, Greer et al, 2001, Keijzers et al, 2002, Thong et al, 2002, Thong & Graham, 2002).

Επιπλέον, η καφεΐνη είναι υπεύθυνη για τη μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη στους ανθρώπους. Η δράση αυτή της καφεΐνης πιθανώς να αυξήσει τον κίνδυνο της ουρικής αρθρίτιδας, αλλά τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να μην διατηρηθούν στον χρόνο μετά από μακροχρόνια και συνεχή κατανάλωση καφέ (Keijzers et al, 2002). Πλήρης ανοχή στην γλυκόζη μπορεί να αναπτυχθεί μετά από αρκετές ημέρες χρήσης καφεΐνης σε σύγκριση πάντα με χυμικές και αιμοδυναμικές μεταβλητές, όπως η αρτηριακή πίεση, ο καρδιακός ρυθμός, η δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα και οι κατεχολαμίνες στο πλάσμα και τα ούρα. Με βάση λοιπόν τα παραπάνω, η μακροχρόνια πρόσληψη καφέ δεν φέρει πλέον σημαντική επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας (Robertson et al, 1981, Brown & Benowitz, 1989). Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η καφεΐνη έχει έντονη διουρητική δράση που πιθανώς να σχετίζεται με την αυξημένη νεφρική αιματική ροή και κατ' επέκταση την αυξημένη απέκκριση ουρικού οξέος, μειώνοντας τις τιμές του ουρικού στο πλάσμα του αίματος (Kiyohara et al, 1999).

Αντίστροφα, η μικρή σχέση του καφέ χωρίς καφεΐνη προτείνει ότι τα συστατικά του καφέ εκτός από την καφεΐνη μπορούν πρωτίστως να συνεισφέρουν στην παρατηρούμενη αντίστροφη σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση καφέ και τον κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα. Αυτό το συμπέρασμα βρέθηκε σύμφωνο με την απουσία συσχέτισης της συνολικής πρόσληψης καφεΐνης και της μηδενικής ανταπόκρισης με την πρόσληψη τσαγιού, μια ακόμα σημαντική πηγή καφεΐνης. Αυτά τα συμπεράσματα είναι πολύ κοντά με αυτά της ιαπωνικής συγχρονικής μελέτης και της τρίτης μελέτης που διεξήχθη από το Εθνικό Σύστημα Υγείας και Διατροφής. Ομοίως και οι δυο μελέτες παρατήρησαν ότι η κατανάλωση καφέ και όχι τσαγιού, έχει αντίστροφη σχέση με τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο πλάσμα (Kiyohara et al, 1999, Choi et al, 2007). Επιπλέον, τα αποτελέσματα συμφωνούν με τα πρόσφατα στοιχεία για την σχέση ανάμεσα στα αναψυκτικά και τα επίπεδα του ουρικού στο πλάσμα, μια σημαντική συσχέτιση του επιπέδου του ουρικού στον ορό του αίματος (Wu et al, 2005, Emmerson, 1999, Ter Maaten et al, 1997, Muscelli et al, 1996). Ομοίως ο καφές με καφεΐνη και χωρίς, εμφάνισε αντίστροφη συσχέτιση με τα επίπεδα του C πεπτιδίου (δείκτη των ενδογενών επιπέδων ινσουλίνης), αλλά η πρόσληψη τσαγιού ή η συνολική κατανάλωση καφεΐνης μετά την προσαρμογή για την πρόσληψη του καφέ δεν παρουσίασε σημαντικές συσχετίσεις (Wu et al, 2005). Μελέτη που διεξήχθη σε

αρουραίους έδειξε ότι η καφεΐνη, δηλαδή η 1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη είναι μια μεθυλοξανθίνη και μπορεί να αποτελέσει έναν ανταγωνιστικό αναστολέα οξειδωσης της ξανθίνης (Kela et al, 1980). Αυτή η δυνατότητα της καφεΐνης μπορεί να ασκήσει προστατευτική δράση κατά της ουρικής αρθρίτιδας, παρόμοια με αυτή της αλλοπουρινόλης. Επίσης, ο καφές περιέχει είδη ξανθινών εκτός από την καφεΐνη, όπως η θεοβρωμίνη και η θεοφυλλίνη, που είναι παρόντες στον καφέ, αλλά όχι στο πράσινο τσάι. Η αλλοπουρινόλη αποτελεί ένα από τα ισομερή υποξανθίνης που χρησιμοποιούνται σαν φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας, γι' αυτό και μη καφεϊνικές ξανθίνες του καφέ παρουσιάζουν παρόμοια επίδραση στην σύνθεση του ουρικού οξέος (International Agency for Research on Cancer, 1991).

Επιπλέον, η μακροχρόνια αυξημένη κατανάλωση καφέ έχει συσχετιστεί με χαμηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης και αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (Wu et al, 2005, Arnlov et al, 2004). Εξαιτίας της ισχυρής θετικής σχέσης που δημιουργείται ανάμεσα στην αντίσταση της ινσουλίνης στο πλάσμα του αίματος και της υπερουριχαιμίας, η ινσουλίνη μειώνει την νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος, ενώ οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης εξαιτίας της κατανάλωσης καφέ μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο κίνδυνο για υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα (Arnlov et al, 2004, Lee et al, 1995, Rathmann et al, 1998, Emmerson, 1998, Fam, 2002, Choi et al, 2005, Ter et al, 1997, Muscelli et al, 1996, Choi et al, 2007). Επιπλέον, η καφεΐνη προκαλεί θερμογένεση και αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη, διευκολύνοντας έτσι την διαχείριση βάρους οδηγώντας σε μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας (Dullo et al, 1989, Astrup et al, 1990, Bracco et al, 1995).

Τέλος, η καφεΐνη είναι γνωστό ότι αυξάνει τον δείκτη σπειραματικής διήθησης, καθώς και την ροή αίματος στους νεφρούς, ενώ πιθανότατα μπορεί να ενισχύσει και την απέκκριση του ουρικού οξέος. Ωστόσο, η πρόσληψη καφεΐνης βρέθηκε από μελέτες ότι δεν επηρεάζει ιδιαίτερα τις συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος στο αίμα (Choi et al, 2007). Επιπλέον, η αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη έχει προταθεί ως ένας πιθανός μηχανισμός που δημιουργεί μια αντίστροφη σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση καφέ και επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό (Choi et al, 2007). Έχει σημειωθεί μια ισχυρή, θετική συσχέτιση ανάμεσα στην αντίσταση στην ινσουλίνη ή την υπερινσουλιναίμια και την υπερουριχαιμία, ενώ η ινσουλίνη μειώνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Fam, 2002, Lee et al, 1995, Muscelli et al, 1996, Ter Maaten et al, 1997).

Το 1986 διεξήχθη μια μακροχρόνια προοπτική μελέτη με θέμα την κατανάλωση καφέ και τον κίνδυνο για εμφάνιση περιστατικών ουρικής αρθρίτιδας σε άνδρες. Ο

πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 45869 άνδρες επαγγελματίες υγείας (οδοντίατροι, οπτόμετροι, οστεοπαθητικοί, φαρμακοποιοί, ποδίατροι και κτηνίατροι), όπου σε ποσοστό 91% ανήκαν στην καυκασιανή φυλή και οι ηλικίες τους ήταν από 40 έως 75 έτη. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν από τους συμμετέχοντες με την βοήθεια ενός ερωτηματολογίου που αφορούσε τις διατροφικές συνήθειες, το ιατρικό ιστορικό και την συνήθη φαρμακευτική αγωγή. Η επιβεβαίωση των περιστατικών ουρικής αρθρίτιδας έγινε με βάση τα κριτήρια Αμερικάνικου Κολλεγίου Ρευματολογίας και απορύφθηκαν άτομα που έπασχαν ήδη από ουρική αρθρίτιδα (Choi et al, 2004, Choi et al, 2005a, Choi et al, 2005b). Για την διατροφική εκτίμηση χρησιμοποιήθηκε ένα εγκεκριμένο ερωτηματολόγιο που περιείχε περισσότερα από 130 διαφορετικά ήδη τροφίμων και ροφημάτων, συμπεριλαμβανομένου και του καφέ (Choi et al, 2004, Choi et al, 2005a, Choi et al, 2005b, Rimm et al, 1992, Willett et al, 1985). Δόθηκε μεγάλη σημασία στα είδη και την ποσότητα καφέ και τσαγιού που καταλάωναν το τελευταίο έτος. (Choi et al, 2007).

Κατά τα 12 χρόνια που διήρκησε η έρευνα τεκμηριώθηκαν 757 νέα περιστατικά ουρικής αρθρίτιδας. Η κατανάλωση καφέ, το ιστορικό υπέρτασης και η χρήση διουρητικών έτειναν να μειώνονται, ενώ η πρόσληψη κρέατος, αλκοόλ και πλήρη γαλακτοκομικών αυξάνονταν. Η αυξημένη πρόσληψη καφέ παρουσίαζε αντιστρόφως ανάλογη σχέση με τα περιστατικά ουρικής αρθρίτιδας. Ο κίνδυνος ουρικής αρθρίτιδας ήταν 40% χαμηλότερος μεταξύ εκείνων που καταλάωναν καφέ 4-5 φλιτζάνια ημερησίως και 59% στα άτομα που καταλάωναν ≥ 6 φλιτζάνια συγκριτικά με τα άτομα που δεν καταλάωναν καθόλου καφέ. Βρέθηκε επίσης μια μικρή αρνητική σχέση με τον κίνδυνο ουρικής αρθρίτιδας και της κατανάλωσης του καφέ χωρίς καφεΐνη. Οι παραπάνω σχέσεις ήταν ανεξάρτητες από άλλους παράγοντες κινδύνου όπως ο δείκτης μάζας σώματος, η χρήση αλκοόλ, το ιστορικό υπέρτασης και της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Η παρούσα μελέτη προσφέρει τα πρώτα στοιχεία για την αντίστροφη σχέση του καφέ και του κινδύνου για ουρική αρθρίτιδα. Η μέτρια αρνητική συσχέτιση του καφέ χωρίς καφεΐνη δείχνει πως ίσως τα συστατικά του καφέ εκτός της καφεΐνης να συμβάλουν στην αντίστροφη αυτή σχέση. Αυτό το συμπέρασμα συμφωνούσε με την απουσία ένωσης του κινδύνου για ουρική αρθρίτιδα και της συνολικής κατανάλωσης καφεΐνης αλλά και με την κατανάλωση τσαγιού που αποτελεί μια άλλη σημαντική πηγή καφεΐνης (Choi et al, 2007).

Σε μια προσπάθεια των ερευνητών να εξετάσουν τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης του καφέ και των επιπέδων του ουρικού οξέος στο πλάσμα πραγματοποιήθηκε η παρούσα μελέτη. Οι συμμετέχοντες αποτελούνταν από 11662 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 49-76 ετών. Τα στοιχεία των συμμετεχόντων προέρχονται από μια προοπτική μελέτη που είχε

εξετάσει τη σχέση του τρόπου ζωής και κάποιων ασθενειών. Αποκλείστηκαν όλοι εκείνοι οι οποίοι έπαιρναν φαρμακευτική αγωγή για την ουρική αρθρίτιδα και υπερουριχαιμία, όσοι έκαναν χρήση διουρητικών φαρμάκων και άτομα με καρκίνο ή νεφρική νόσο. Οι πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο ζωής για διατροφικούς και μη διατροφικούς παράγοντες συλλέχθηκαν με ένα ερωτηματολόγιο το οποίο συμπληρώθηκε από τους ίδιους τους εξεταζόμενους. Έγινε η προσαρμογή για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες όπως ο δείκτης μάζας σώματος, η χρήση οινοπνεύματος, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η κατανάλωση θαλασσινών. Η επεξεργασία των δεδομένων αποκάλυψε εμφανή αντίστροφη ένωση ανάμεσα στην κατανάλωση του καφέ και των συγκεντρώσεων του ουρικού οξέος στον ορό και υπερουριχαιμία στους άνδρες ακόμα και μετά την προσαρμογή για τους παραπάνω συγχυτικούς παράγοντες. Οι γυναίκες εμφάνισαν επίσης μια αντίστροφη στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του καφέ και των επιπέδων του ουρικού οξέος η οποία όμως ήταν πιο αδύναμη. Έτσι τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής προσθέτουν ένα ακόμα αποδεικτικό στοιχείο για δράση του καφέ στην υπερουριχαιμία (Pham et al, 2010).

Σε άλλη έρευνα μελετήθηκε ένα εθνικά αντιπροσωπευτικό δείγμα ανδρών και γυναικών των ΗΠΑ. Στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των επιπέδων του ουρικού οξέος και της πρόσληψης του καφέ, του τσαγιού και της καφεΐνης. Τα άτομα ήταν ηλικίας πάνω από 20 και ήταν στο σύνολο 14758. Η εκτίμηση της πρόσληψης καφέ και τσαγιού έγινε με την βοήθεια ενός ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων που συμπληρώθηκε από τους ίδιους τους εξεταζόμενους αφορώντας τη συνήθη κατανάλωση του προηγούμενου μήνα. Χρησιμοποιώντας στοιχεία από το υπουργείο γεωργίας των ΗΠΑ για την σύνθεση των τροφίμων εκτιμήθηκε ανά φλιτζάνι πως ο καφές περιέχει 137mg καφεΐνης, το τσάι 47mg και για ποτά τύπου κόλα 46mg ανά κουτάκι. Η πρόσληψη καφεΐνης χωρίστηκε σε πεμπτημόρια ενώ η κατανάλωση καφέ σε φλιτζάνια ανά ημέρα (1, 1-3, 4-5 και πάνω από 6). Επιπλέον είχαν συλλεχθεί και άλλες πληροφορίες σωματομετρικές (ύψος, βάρος), για τη χρήση φαρμάκων (διουρητικά, αντιυπερτασικά, αλλοπουρινόλη, ουρικοζουρικοί παράγοντες), για διάφορες παθολογικές καταστάσεις και τα επίπεδα κρεατινίνης ορού (Choi et Curhan, 2007).

Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση του ουρικού οξέος ορού με την κατανάλωση καφέ. Μετά από προσαρμογή του φύλου και της ηλικίας τα επίπεδα του ουρικού οξέος με την κατανάλωση 4-5 φλιτζάνια την ημέρα και με πάνω από 6 ήταν χαμηλότερα από αυτή της καθόλου κατανάλωσης, 0,26mg/dl και 0,43 mg/dl αντίστοιχα. Μετά από προσαρμογή για άλλους παράγοντες η σχέση παρέμεινε στατιστικά σημαντική. Επίσης υπήρχε μια

μέτρια αντίστροφη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ χωρίς καφεΐνη και του ουρικού οξέος ορού. Η σημαντική μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος με την αύξηση της πρόσληψης καφέ δεν εμφανίζεται και με την κατανάλωση τσαγιού. Επιπλέον καμία συσχέτιση δεν υπήρξε με την συνολική ποσότητα καφεΐνης. Οι ενώσεις αυτές ήταν ανεξάρτητες από άλλους παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, οι διατροφικοί παράγοντες κινδύνου, η χρήση αλκοόλ, η νεφρική λειτουργία, η υπέρταση και η χρήση διουρητικών. Έτσι τα αποτελέσματα οδήγησαν τους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι αυτή η αντίστροφη σχέση του καφέ με τα επίπεδα του ουρικού οξέος έχει να κάνει περισσότερο με τα συστατικά του καφέ παρά με την καφεΐνη (Choi et Curhan, 2007).

Σε μελέτη που διήρκησε 26 χρόνια εξετάστηκε προοπτικά η σχέση μεταξύ της πρόσληψης του καφέ και του κινδύνου εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας σε 89.433 γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη Nurses 'Health. Γινόταν αξιολόγηση κάθε 2-4 χρόνια της κατανάλωσης του καφέ, του καφέ χωρίς καφεΐνη, του τσάι και της συνολικής πρόσληψης καφεΐνης των συμμετεχόντων μέσω επικυρωμένων ερωτηματολογίων. Χρησιμοποιήθηκε ένα συμπληρωματικό ερωτηματολόγιο για να διαπιστωθεί αν οι συμμετέχοντες πληρούσαν τα κριτήρια της έρευνας του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας για την ουρική αρθρίτιδα. Κατά τη διάρκεια των 26 χρόνων παρακολούθησης, τεκμηριώθηκαν 896 επιβεβαιωμένα περιστατικά της ουρικής αρθρίτιδας. Βρέθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στην ανώτατη κατανάλωση καφέ και του κινδύνου ουρικής αρθρίτιδας. Ο πολυπαραγοντικός σχετικός κίνδυνος για την ουρική αρθρίτιδα σύμφωνα με τις κατηγορίες κατανάλωσης του καφέ 0, 1-237, 238-947 και >948 mL καφέ / ημέρα ήταν 1,00, 0,97, 0,78 και 0,43 αντίστοιχα. Για τον καφέ χωρίς καφεΐνη, ο πολυπαραγοντικός σχετικός κίνδυνος ανάλογα με τις κατηγορίες κατανάλωσης 0, 1-237 και 237 ml καφέ χωρίς καφεΐνη / ημέρα ήταν 1.00, 1,02 και 0,77 αντίστοιχα. Υπήρχε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της συνολικής πρόσληψης καφεΐνης από όλες τις πηγές και τον κίνδυνο ουρικής αρθρίτιδας. Ο πολυμεταβλητός σχετικός κίνδυνος RR στα υψηλότερα πεμπτημόριο σε σύγκριση με το χαμηλότερα πεμπτημόριο ήταν 0.52. Συμπερασματικά τα προοπτικά στοιχεία δείχνουν ότι η μακροχρόνια κατανάλωση του καφέ συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο ουρικής αρθρίτιδας στις γυναίκες (Choi et Curhan, 2010).

Σε παλαιότερη έρευνα εξετάστηκε η σχέση της κατανάλωσης του καφέ, του πράσινου τσαγιού και των συγκεντρώσεων του ουρικού οξέος στον ορό σε 2240 άνδρες υπάλληλους αυτοάμυνας οι οποίοι έλαβαν πρόωρη συνταξιοδότηση μετά από εξέταση της υγείας σε τέσσερα νοσοκομεία των Δυνάμεων της Αυτοάμυνας από το 1993 έως το 1994.

Ο μέσος όρος της κατανάλωσης του καφέ και του πράσινου τσαγιού ήταν 2- 3 και 1-3 φλιτζάνια/ημέρα, αντίστοιχα. Φάνηκε μια σαφής αντίστροφη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος. Όταν ελήφθησαν υπόψη μόνο όσοι κατανάλωναν λιγότερο από ένα φλιτζάνι καφέ ημερησίως είχαν μια μέση συγκέντρωση ουρικού οξέος ορού των 6,0 mg/dl, ενώ εκείνοι που έπιναν πέντε ή περισσότερα φλιτζάνια καφέ ημερησίως ήταν 5,6 mg/dl. Δεν φάνηκε να υπάρχει μια ανάλογη σχέση και με το πράσινο τσάι, που αποτελεί μια άλλη σημαντική διαιτητική πηγή καφεΐνης στην Ιαπωνία. Η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης του καφέ και της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στον ορό ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το βαθμό κατάταξης στις Δυνάμεις Αυτοάμυνας, το ΔΜΣ, τη συστολική πίεση του αίματος, την κρεατινίνη στον ορό, την ολική χοληστερόλη στον ορό, την συγκέντρωση της HDL-χοληστερόλης στον ορό, το κάπνισμα, τη χρήση οινοπνεύματος, τη κατανάλωση μπίρας και την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η κατανάλωση καφέ μπορεί να σχετίζεται με χαμηλότερες συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στον ορό (Kiyohara et al, 1999).

5.2.8 Κατανάλωση αλκοόλ

Το οινόπνευμα είναι γνωστό ότι συσχετίζεται έντονα με την υπερουριχαιμία και την ουρική αρθρίτιδα (Garrod, 1876). Περιστατικά της πάθησης περιγράφονται από τα ρωμαϊκά χρόνια, καθώς και τον 19^ο αιώνα στην Αγγλία αποδίδοντας τα σε ένα διατροφικό πλάνο ιδιαίτερα πλούσιο σε πουρίνες και οινόπνευμα (Ball, 1971, Nriagu, 1983). Χαρακτηριστικά, το 1876 ο Alfred Garrod έγραψε ότι «η χρήση των υγρών που έχουν υποστεί ζύμωση αποτελεί το πιο ισχυρό από όλες τις αιτίες προδιάθεσης ουρικής αρθρίτιδας ή μάλλον τόσο ισχυρό που δημιουργείται το ερώτημα κατά πόσο η ανθρωπότητα θα είχε γνωρίσει την ουρική αρθρίτιδα αν δεν είχε επιδοθεί σε τέτοιου είδους ποτά» (Garrod, 1876).

Μελέτες δείχνουν ότι η αυξημένη πρόσληψη οινοπνευματώδων ποτών συνδέεται με υπερουριχαιμία, ωστόσο τα στοιχεία που είναι διαθέσιμα για την επίδραση λήψης μεμονωμένων οινοπνευματώδων ποτών στο πλάσμα είναι περιορισμένα (μπύρα, λικέρ και κρασί) (Yu et al, 1957, Whitehead et al, 1978, Drum et al, 1981, Faller & Fox, 1982, Puig & Fox, 1984, Campion et al, 1987, Emmerson, 1996, Shadick et al, 2000, Fam, 2002, Gibson et al, 1983). Η πρόσληψη αιθανόλης έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος μέσω μειωμένης απέκκρισης του από τους νεφρούς και της αύξησης της παραγωγής του (Drum et al, 1981, Faller & Fox, 1982, Puig & Fox, 1984, Sharpe, 1984,

Vandenberg et al,1994, Eastmond et al, 1995). Αν τελικά αποδειχθεί ότι η κατανάλωση διαφόρων οινοπνευματωδών ποτών έχει διαφορετικά αποτελέσματα στα επίπεδα του ουρικού οξέος στο πλάσμα, θα υπάρξουν πρακτικές επιπτώσεις στην πρόληψη και διαχείριση της υπερουριχαιμίας και της ουρικής αρθρίτιδας (Gibson et al, 1983).

Η ακριβής επίπτωση του αλκοόλ στην ουρική αρθρίτιδα δεν είναι γνωστή, αλλά εκτιμάται ότι οι μισοί πάσχοντες από την νόσο καταναλώνουν υπερβολικές ποσότητες οινοπνευματωδών ποτών (Sharpe, 1984). Η πρόσληψη τους είτε από μόνη της είτε με την παράλληλη κατανάλωση γεύματος πλούσιο σε πουρίνες ασκεί μεγαλύτερη επίδραση στα επίπεδα του ουρικού οξέος στο πλάσμα από αυτά μιας δίαιτας πλούσιας σε πουρίνες μόνο. Επιπλέον, ο αριθμός των πασχόντων από ουρική αρθρίτιδα που γνωρίζουν ότι η κατανάλωση γευμάτων πλούσια σε πουρίνες και οινόπνευμα τείνουν να προκαλούν οξεία επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας ολοένα και αυξάνεται. Αιτία του φαινομένου αποτελούν οι ραγδαίες αλλαγές στα επίπεδα του ουρικού στο πλάσμα (Rodnan, 1980). Αξιοσημείωτο είναι το εύρημα ότι άτομα που πάσχουν από ουρική αρθρίτιδα και είναι αλκοολικοί εμφανίζουν αύξηση των οξέων επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας με μειωμένα επίπεδα ουρικού οξέος στα ούρα, σε σχέση πάντα με ασθενείς που δεν είναι αλκοολικοί. Για να δοθεί πιο απλά και διαφορετικά, κατά την διάρκεια κρίσεων οξείας ουρικής αρθρίτιδας, ασθενείς που καταναλώνουν τακτικά υπερβολικές ποσότητες οινοπνεύματος έχουν μειωμένα επίπεδα ουρικού οξέος στα ούρα (Vandenberg et al, 1994). Αυτός είναι και ο λόγος που η υπερουριχαιμία έχει προταθεί σαν δείκτης για την κατανάλωση αιθανόλης (Drum et al, 1981, Whitehead et al, 1978).

Αλκοολικοί ασθενείς ουρικής αρθρίτιδας κατά την διάρκεια κρίσης παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος συγκεντρωμένα στο πλάσμα του αίματος τους από ότι πριν την κατανάλωση του οινοπνεύματος και μετά το πέρας την επιρροής της μέθης. Δεν θα θεωρείτο παράξενο αν αποκαλυπτόταν ότι αυτά τα άτομα δεν προσλάμβαναν τροφή, ενώ καταλάωναν άφθονες ποσότητες αλκοόλ τακτικά. Πειραματικά έχει αποδειχθεί ότι υψηλές τιμές αιθανόλης στο πλάσμα, όπως 200 mg/l ανά 100 ml, σε μη αλκοολικά άτομα που δεν έπασχαν από ουρική αρθρίτιδα συσχετίστηκαν με μειωμένη αποβολή ουρικού μέσω των νεφρών και αυξημένες τιμές στο πλάσμα του αίματος (Lieber et al, 1963). Μια σειρά από μηχανισμούς έχουν εμπλακεί για να εξηγήσουν τη σχέση του οινοπνεύματος, της ουρικής αρθρίτιδας, του ουρικού οξέος του πλάσματος και των ούρων. Είναι φανερό ότι το οινόπνευμα δεν επιδρά μόνο στην διαχείριση του ουρικού οξέος από τα νεφρά αλλά και στην ενδογενή παραγωγή του.

Η χρόνια κατανάλωση οινοπνεύματος ενισχύει την παραγωγή των πουρινών. Αυτό είναι αποτέλεσμα του μεταβολισμού της αιθανόλης που προκαλεί την υποβάθμιση της τριφωσφορικής αδενοσίνης σε μονοφωσφορική αδενοσίνη μέσω της μετατροπής του οξικού σε ακέτυλο-CoA με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής του ουρικού οξέος (Faller et Fox, 1982; Puig et Fox, 1984; Choi, 2005). Επιπλέον η οξεία υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ επιδρά στην διαχείριση του από τους νεφρούς. Συγκεκριμένα προκαλείται προσωρινή αύξηση του γαλακτικού οξέος στο πλάσμα, το οποίο επιδρά στην νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος, αναστέλλοντας ανταγωνιστικά την αποβολή του από τα εγγύς σωληνάρια του νεφρού (Vandenberg et al, 1994; Eastmond et al, 1995). Επίσης η χρόνια βαριά κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να επηρεάσει την απάντηση στην θεραπεία με αλλοπουρινόλη στα πλαίσια της θεραπείας για την μείωση του ουρικού οξέος στο πλάσμα, αναστέλλοντας την μετατροπή του φαρμάκου αυτού στον ενεργό μεταβολίτη του την οξυπουρινόλη. Αυτό οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα οξυπουρινόλης στο πλάσμα και σε αυξημένη αποβολή αυτούσιας της αλλοπουρινόλης από τους νεφρούς, μειώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας θεραπείας της υπερουριχαιμίας (Kaneko et al, 1991). Επομένως συχνά τα φάρμακα για την μείωση του ουρικού οξέος στο πλάσμα είναι λιγότερο αποτελεσματικά σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα που συνεχίζουν να πίνουν (Ralston et al, 1988).

Πρόσφατες εξελίξεις στη μοριακή βιολογία έχουν δείξει νέους κυτταρικούς μηχανισμούς που δίνουν τη δυνατότητα να αναγνωριστεί η κέτωση ως ένας παράγοντας που αυξάνει τη συγκέντρωση του ουρικού οξέος στο πλάσμα. Ο μεταφορέας του ουρικού οξέος (URAT-1) είναι αυτός που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επαναρρόφηση του στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια του νεφρού. Η κατάποση οινοπνεύματος προκαλεί άμεσα προσωρινή παραγωγή γαλακτικού οξέος αλλά και δυνητικά προκαλεί έμμεσα κετοξέωση μέσω της νηστείας που συχνά σχετίζεται με την μεγάλη πρόσληψη αλκοόλης. Η κέτωση όχι μόνο ανταγωνίζεται την απέκκριση του ουρικού οξέος αλλά ενεργοποιεί επίσης την επαναρρόφηση του από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια (Fam, 2002; Choi, 2005; Enomoto et al, 2002)

Εν τω μεταξύ ορισμένα συστατικά που είναι μη αλκοολούχα και περιέχονται σε διάφορες ποσότητες στα ποτά παίζουν σημαντικό ρόλο στα επίπεδα του ουρικού οξέος. Μια υποψήφια συνιστώσα για αυτό είναι οι διακυμάνσεις που υπάρχουν στα διάφορα ποτά όσον αφορά την περιεκτικότητά τους σε πουρίνες. Η μύρα είναι το μόνο αλκοολούχο ποτό που έχει αναγνωριστεί για την μεγάλη του περιεκτικότητα σε πουρίνη που είναι κατά κύριο λόγο γουανοσίνη, η οποία είναι από τις πιο εύκολα απορροφήσιμες βάσεις ή

νουκλεοτίδια. Έτσι η επίδραση της πουρίνης και της αιθανόλης της μύρας είναι ικανά να αυξήσουν σημαντικά τη συγκέντρωση του ουρικού οξέος δρώντας συνδιαστικά (Gibson et al, 1984; Gibson et al, 1983). Το κρασί από την άλλη περιέχει μια σειρά από μη αλκοολικά συστατικά συμπεριλαμβανομένων των αντιοξειδωτικών (Maxwell et al, 1994; Booyse et Parks, 2001), των αγγειοχαλαρωτικών (Fitzpatrick et al, 1993) και συστατικών που διεγείρουν τον αντιπηκτικό μηχανισμό (Rimm et al, 1996). Επειδή το ουρικό οξύ θεωρείται ένας δείκτης για το οξειδωτικό στρες τα μη αλκοολούχα συστατικά του κρασιού όπως πολυφαινόλες με αντιοξειδωτικές ιδιότητες (Maxwell et al, 1994; Booyse et Parks, 2001) ίσως δυνητικά να μετριάζουν την επίδραση του ολκοόλ στα επίπεδα του ουρικού οξέος ορού. Παρόλα αυτά στοιχεία δείχνουν πως μέτρια οινοποσία δεν αυξάνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα και παραμένει άγνωστο αν υπάρχουν άλλοι μη-αλκοολικοί παράγοντες κινδύνου στην μύρα ή προστατευτικοί παράγοντες στο κρασί (Gibson et al, 1983, Gibson et al, 1984; Choi et al 2004).

Επιπλέον ποτά όπως το τσίπουρο το ουίσκι, το κρασί και άλλα οινοπνευματώδη τα οποία ήταν μολυσμένα με μόλυβδο εξαιτίας της επένδυσης μολύβδου που υπήρχε στα δοχεία που περιέχονταν προκαλούσαν μείωση της απέκκρισης του ουρικού οξέος, οδηγώντας σε σοβαρή ουρική αρθρίτιδα (Shadick et al, 2000; Lin et Huang, 1994; Halla et Ball, 1982). Τέλος στοιχεία που συνδέουν έμμεσα με την ουρική αρθρίτιδα και το οινόπνευμα είναι η εμφάνιση σε βαρείς πότες παραγόντων όπως η υποθερμία και ταυτόχρονη υποθερμία των κάτω άκρων (Vandenberg et al 1994; Fam, 2002). Αυτό ίσως εξηγεί γιατί πολλοί αλκοολικοί ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα τείνουν να έχουν χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος σε σχέση με τους μη αλκοολικούς ιδιαίτερα κατά τις οξείες κρίσεις (Vandenberg et al 1994).

Ωστόσο, όλα τα ποτά δεν έχουν την ίδια επίδραση στα επίπεδα του ουρικού οξέος. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση 2 ή και περισσότερες μύρες ανά ημέρα αύξησε τον κίνδυνο για εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας κατά 2,5 φορές σε σύγκριση πάντα με την μηδενική πρόσληψη μύρας. Αντιθέτως, η πρόσληψη ίδιας ποσότητας ποτών χωρίς πρόσθετη ζάχαρη και τουλάχιστον 20% οινόπνευμα προκάλεσε αύξηση κατά 1,6 φορές σε σύγκριση με την μηδενική τους πρόσληψης. Αντίστοιχα, η μύρα αυξάνει τον κίνδυνο ουρικής αρθρίτιδας ανά μερίδα περισσότερο από το διπλάσιο σε σχέση με τα οινοπνευματώδη με δείκτη αλκοόλης πάνω από 20% (49% και 15% αντίστοιχα), αν και η περιεκτικότητα αλκοόλ ανά μερίδα ήταν μικρότερη στη μύρα από αυτή των ποτών με αλκοόλη μεγαλύτερη από 20% (12,8-14g αντίστοιχα). Επιπλέον, η κατανάλωση κρασιού δύο ή και περισσότερων ποτηριών ανά ημέρα, δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ουρικής

αρθρίτιδας. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι ορισμένα μη-οινοπνευματώδη συστατικά που ποικίλλουν ανάλογα με τα διάφορα αλκοολούχα ποτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη συχνότητα εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας. Ένα στοιχείο για αυτή την μη αλκοολούχα συνιστώσα αποτελεί η ποικιλία στο πουρινικό περιεχόμενο μεμονωμένων αλκοολούχων ποτών. Η μύρα όπως αναφέρθηκε και παραπάνω αποτελεί το μοναδικό αλκοολούχο ποτό που θεωρητικά περιέχει το μεγαλύτερο αριθμό πουρινών, η οποία κατά κύριο λόγο είναι γουανοσίνη (Gibson et al, 1984).

Η γουανοσίνη απορροφάται πολύ πιο εύκολα από ότι άλλα νουκλεοσίδια, νουκλεοτίδια ή τις βάσεις. Το αποτέλεσμα της καταναλωμένης πουρινης μέσω της μύρας στο αίμα μπορεί να θεωρηθεί επαρκώς ικανή να αυξήσει την υπερουραιμική επίδραση του οινοπνεύματος από μόνο του δημιουργώντας μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας από το κρασί και τα ποτά με αλκοόλη πάνω από 20%. Ωστόσο, παρά την μείωση στην συνολική κατά κεφαλήν κατανάλωση αλκοόλ στις ΗΠΑ που σημειώθηκε τις δυο τελευταίες δεκαετίες, η αύξηση του επιπολασμού της υπέρτασης, η χρήση διουρητικής θεραπείας και η παχυσαρκία δεν επέτρεψαν βελτίωση στα περιστατικά ουρικής αρθρίτιδας (Greenfield et al, 2000, Izzo, 2003, Salvetti & Ghiadoni, 2004, Hajjar & Kotchen, 2003).

Στο παρελθόν διεξήχθησαν αρκετές μελέτες με θέμα την σχέση που ενώνει την ουρική αρθρίτιδα και την κατανάλωση οινοπνεύματος, όμως δεν μπορούν να θεωρηθούν κάτι άλλο εκτός από μια βάση για τις μετέπειτα έρευνες που εξελίχθηκαν. Αιτία για αυτό αποτελεί το πολύ μικρό μέγεθος του δείγματος τους και οι ελλιπώς ολοκληρωμένες και προσαρμοσμένες σχετικές μεταβλητές (Roubenoff et al, 1991, Abbott et al, 1988, Champion et al, 1987, Shadick et al, 2000, Hochberg et al, 1995). Τα αποτελέσματα της Normative Aging μελέτης αναφέρθηκαν σε μια οριακή, μη σημαντική συσχέτιση, με πληθυσμό δείγματος 84 άτομων (Champion et al, 1987). Μια ακόμα ανάλυση των στοιχείων της ίδιας μελέτης απέτυχε πάλι να επιβεβαιώσει την ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στο οινόπνευμα και την ουρική αρθρίτιδα, παρά την σημαντικώς ανεξάρτητη σχέση ανάμεσα στο οινόπνευμα και το ουρικό οξύ (Shadick et al, 2000).

Ομοίως και οι μελέτες John Hopkins Precursor και Meharry δεν διαπίστωσαν καμία αλλαγή ανάμεσα στις μετρήσεις προσλαμβανόμενης κατανάλωσης οινοπνεύματος που έγιναν κατά την έναρξη της μέτρησης και τα περιστατικά ουρικής αρθρίτιδας. Οι συμμετέχοντες βρίσκονταν στην τρίτη δεκαετία της ζωής τους, ενώ τα περιστατικά ουρικής αρθρίτιδας επιβεβαιώθηκαν με βάση τα κριτήρια του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ρευματολογίας και έφτασαν τα 60. Η εκτίμηση αυτή έγινε με βάση τα στοιχεία που δόθηκαν μόνο κατά την έναρξη της μελέτης και δεν μπόρεσαν να συνεχιστούν, ώστε να

γίνει αξιολόγηση της μετέπειτα επίδρασης του τρόπου ζωής των συμμετεχόντων, λόγω ελλιπούς συγκέντρωσης πληροφοριών (Roubenoff, et al, 1991, Hochberg et al, 1995). Αντιθέτως, οι μελετητές της έρευνας Framingham εκτίμησαν αναδρομικά την κατανάλωση αλκοόλ μετά την έναρξη της ουρικής αρθρίτιδας στο κάθε άτομο. Η επεξεργασία των στοιχείων με μοναδική προσαρμογή αυτή της ηλικίας, παρουσίασε μια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και την εμφάνιση της ουρικής αρθρίτιδας (Abbott et al, 1988).

Η παρακάτω μελέτη έγινε για να διερευνήσει τη σχέση ανάμεσα στο οινόπνευμα και την ουρική αρθρίτιδα χρησιμοποιώντας ερωτηματολόγια κάθε δυο χρόνια. Συνολικά διήρκησε 12 χρόνια (1986-1998) με 47 150 άνδρες συμμετέχοντες χωρίς ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας κατά την έναρξη. Χρησιμοποιήθηκε επίσης ένα συμπληρωματικό ερωτηματολόγιο για να διαπιστωθούν αν υπάρχουν περιπτώσεις ουρικής αρθρίτιδας σύμφωνα με τα κριτήρια της έρευνας του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας. Από τα ευρήματα διαπιστώθηκαν 730 επιβεβαιωμένα περιστατικά ουρικής αρθρίτιδας. Σε σύγκριση με τους άνδρες που δεν έπιναν αλκοόλ, ο πολυπαραγοντικός σχετικός κίνδυνος (RR) της ουρικής αρθρίτιδας ήταν 1,32 για την κατανάλωση οινοπνεύματος 10,0 -14,9 g / ημέρα, 1,49 για τα 15,0 -29,9 g / ημέρα, 1,96 για τα 30,0 -49,9 g / ημέρα και 2,53 για τα 50 g / ημέρα . Η κατανάλωση της μύρας σημείωσε τη μεγαλύτερη ανεξάρτητη ένωση με τον κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα, ο πολυπαραγοντικός σχετικός κίνδυνος RR για κάθε 12-ουγκιές που σερβίρονταν ανά ημέρα ήταν 1,49. Η κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών συσχετίστηκε σημαντικά με την ουρική αρθρίτιδα ο πολυπαραγοντικός σχετικός κίνδυνος RR ανά ποτό ή σφηνάκι ανά ημέρα ήταν 1,15, ωστόσο δεν συσχετίστηκε με την κατανάλωση κρασιού. Έτσι από τα αποτελέσματα φαίνεται ότι η πρόσληψη του αλκοόλ συνδέεται στενά με ένα αυξημένο κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα. Ο κίνδυνος αυτός διαφέρει ουσιωδώς ανάλογα με τον τύπο του αλκοολούχου ποτού: η μύρα παρέχει ένα μεγαλύτερο κινδύνου σε σχέση με τα άλλα οινοπνευματώδη ποτά, ενώ η μέτρια κατανάλωση κρασιού δεν αυξάνει τον κίνδυνο (Choi et al, 2004)

Σε άλλη μελέτη που αξιολογήθηκε η σχέση μεταξύ της πρόσληψης της μύρας, των οινοπνευματωδών ποτών και του κρασιού με τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό σε ένα εθνικά αντιπροσωπευτικό δείγμα ανδρών και των γυναικών των ΗΠΑ. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 14.809 συμμετέχοντες (6.932 άνδρες και 7.877 γυναίκες) ηλικίας >20 ετών στο Τρίτο Εθνικό Σύστημα Υγείας και Διατροφής έρευνας εξέτασης (1988-1994). Η κατανάλωση του αλκοόλ αξιολογήθηκε από ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα

επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό αυξάνονταν καθώς αυξανόταν η πρόσληψη της μύρας ή του λικέρ, αλλά όχι με την αύξηση της πρόσληψης του κρασιού. Μετά την προσαρμογή για την ηλικία, η διαφορά στα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό σε σύγκριση με την καθόλου πρόσληψη αυξάνονταν καθώς αυξανόταν η πρόσληψη της μύρας ή του λικέρ, αλλά η σχέση ήταν αντίστροφη με την αύξηση της πρόσληψης του κρασιού. Μετά την προσαρμογή για αυτά τα αλκοολούχα ποτά και για άλλους παράγοντες κινδύνου για την υπερουριχαιμία, συμπεριλαμβανομένων και των διατροφικών παραγόντων κινδύνου, οι ενώσεις ήταν εξασθενημένες, αλλά παρέμειναν σημαντικές για την μύρα και το λικέρ. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η επίδραση μεμονωμένα των αλκοολούχων ποτών στα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό ποικίλλει. Έτσι η μύρα προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση από ότι το λικέρ, ενώ η μέτρια κατανάλωση κρασιού δεν αυξάνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος. (Choi & Curhan, 2004)

Σε πιο πρόσφατη έρευνα πραγματοποιήθηκε μια διαδικτυακή διασταυρούμενη μελέτη για την αξιολόγηση διάφορων πιθανών παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης και της κατανάλωσης του αλκοόλ, που πιστεύεται ότι προκαλούν υποτροπιάζουσες κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας. Άτομα που είχαν μια επίθεση μέσα στο προηγούμενο έτος είχαν επιλεγεί και κλήθηκαν να επιτρέψουν την πρόσβαση στους προσωπικούς ιατρικούς φακέλους που αφορούν την ουρική αρθρίτιδα τους. Συγκεντρώθηκαν τα δεδομένα για την ποσότητα και το είδος των αλκοολούχων ποτών που καταναλώθηκαν τις δυο μέρες πριν από ένα επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας και για κάθε ημέρα κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 2-ημερών στην intercritical περίοδο (Zhang Y et al, 2006).

Εξετάστηκε η ποσότητα και το είδος της κατανάλωσης του αλκοόλ και ο κίνδυνος των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας χρησιμοποιώντας την λογιστική παλινδρόμηση για την προσαρμογή της χρήσης διουρητικών και την πρόσληψη πουρινών. Συνολικά 197 άτομα είχαν προσληφθεί μέσω διαδικτύου για μια περίοδο 10μηνών. Από αυτούς, τα 179 (91%) άτομα πληρούσαν τα κριτήρια της έρευνας του Αμερικάνικου Κολεγίου Ρευματολογίας για την ουρική αρθρίτιδα. Σε σύγκριση με τη μηδενική κατανάλωση οινοπνεύματος, τα ποσοστά πιθανοτήτων για επαναλαμβανόμενη επίθεση ουρικής αρθρίτιδας ήταν 1.1, 0.9, 2.0 και 2.5 για 1-2, 3-4, 5-6 και 7 ή περισσότερα ποτά που καταναλώνονταν κατά τη διάρκεια των 2-ημερών, αντίστοιχα ($P < .005$). Έτσι φάνηκε μια σχέση δόσης-απόκρισης του κινδύνου της επίθεσης της ουρικής αρθρίτιδας και περισσότερο για το αλκοόλ που καταναλώνονταν κατά τη διάρκεια των τελευταίων 24 ωρών. Ο αυξημένος κίνδυνος για επαναλαμβανόμενα επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας

βρέθηκε να συσχετίζεται για με κάθε είδος οινοπνευματώδους ποτού. Συμπερασματικά φαίνεται ότι η κατανάλωση του οινοπνεύματος προκαλεί υποτροπιάζοντα επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας. Η επίδραση αυτή είναι πιθανότερο να συμβεί μέσα στις 24 ώρες μετά την κατανάλωσή του (Zhang et al, 2006).

Εν κατακλείδι, υπάρχει μια ποικιλία από διατροφικούς παράγοντες που επιδρούν είτε θετικά είτε αρνητικά στον κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα. Για πολλά χρόνια τα τρόφιμα πλούσια σε πουρίνες ενοχοποιούνταν και αποκλείονταν από το ημερήσιο σιτηρέσιο πασχόντων με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα. Εντούτοις, νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η μέτρια κατανάλωση ζωικών ή φυτικών πρωτεϊνών και των λαχανικών πλούσιων σε πουρίνες δε συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα. Σε αντίθεση, το κόκκινο κρέας, τα εντόσθια και τα θαλασσινά συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο. Επιπλέον, στις χώρες της Δύσης η ολοένα αυξανόμενη κατανάλωση φρουκτόζης σε μορφή σιροπιού από καλαμπόκι ή και αναψυκτικών φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για τη νόσο. Επίσης, πριν το Μεσαίωνα είχε γίνει φανερή η σχέση του οινοπνεύματος με την εμφάνιση της ουρικής αρθρίτιδας. Ωστόσο, σημαντικό ρόλο παίζει το είδος του ποτού και η περιεκτικότητά του σε αιθανόλη.

Παρόλα αυτά, κάποιοι διατροφικοί παράγοντες έχουν ευεργετική δράση σε αυτήν τη μεταβολική νόσο. Η κατανάλωση γαλακτοκομικών που είναι ιδιαίτερα χαμηλά σε πουρίνες και έχει ισχυρή αντίστροφη σχέση με τον κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα (ιδιαίτερα αυτά με χαμηλά λιπαρά). Παρομοίως, η κατανάλωση του καφέ με ή χωρίς καφεΐνη και η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης C (>500 mg ημερησίως) εμφανίζουν προστατευτική δράση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΣΚΗΣΗ & ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ

6.1 Επίδραση άσκησης στα συστήματα του σώματος

Με την πάροδο των χρόνων, ο άνθρωπος παραμέλησε την άσκηση με ποικίλες και σοβαρές συνέπειες στην υγεία και την εμφάνιση του (Λινού, 2010). Συχνότερο όλων αποτελεί το αυξανόμενο ποσοστό παχύσαρκων ανθρώπων με σοβαρά προβλήματα υγείας, όπως υπέρταση και καρδιαγγειακά (World Health Organization, 2010). Οι κυβερνήσεις και γενικά οι οργανισμοί υγείας, βλέποντας την ραγδαία αύξηση των φαινομένων παχυσαρκίας καθώς και τη νοσηρότητα και θνησιμότητα που τα χαρακτηρίζει, προσπάθησαν να προωθήσουν την φυσική δραστηριότητα διεξάγοντας ποικίλες μελέτες.

Σύμφωνα λοιπόν με τα αποτελέσματα τους, η επίδραση της άσκησης στα διάφορα όργανα-συστήματα του ανθρώπινου σώματος είναι η εξής:

1. **Κυκλοφορικό σύστημα:** Η τακτική άσκηση ενισχύει και δυναμώνει τον καρδιακό μυ και τον κάνει πιο δυνατού, ενώ βελτιώνει και την αντοχή του, καθυστερώντας την αύξηση των καρδιακών παλμών και επαναφέροντας την γρήγορα στο φυσιολογικό. Επίσης, κατά την διάρκεια της άσκησης, τα αιμοφόρα αγγεία διαστέλλονται με αποτέλεσμα να αυξάνεται η αιμάτωση των μυών. Γενικά, έχει διαπιστωθεί ότι σε έντονη ή ταχεία άσκηση, η αιμάτωση σε μερικούς μυς και όργανα, αυξάνεται ακόμα και 25 με 30 φορές. Αποτέλεσμα αυτού αποτελεί η αύξηση της παροχής οξυγόνου σε μυς και όργανα, καθώς και του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων.
2. **Αναπνευστικό σύστημα:** Η αναπνοή είναι γρήγορη και βαθύτερη καθιστώντας διαθέσιμες πιο μεγάλες ποσότητες οξυγόνου.
3. **Πεπτικό σύστημα:** Η έκκριση πεπτικών υγρών είναι γρήγορη και βαθύτερη κάνοντας την πέψη πιο αποτελεσματική. Επίσης, ενισχύονται οι περισταλτικές κινήσεις του εντέρου βοηθώντας στην πιο γρήγορη και εύκολη αποβολή των κοπράνων.
4. **Μυϊκό σύστημα:** Η τακτική άσκηση ενισχύει τους μυς, προωθεί και αυξάνει την αποδοτικότητα τους, ενώ δημιουργεί και ένα ισχυρό σύστημα στήριξης των αρθρώσεων.
5. **Δέρμα:** Κατά την διάρκεια της άσκησης, οι πόροι του δέρματος ανοίγουν αποβάλλοντας τις «ακαθαρσίες» του ανθρώπινου σώματος

6. Θερμοκρασία σώματος: Τείνει να αυξάνεται κατά την διάρκεια της άσκησης προωθώντας την καύση των τοξικών ουσιών στο ανθρώπινο σώμα.

Ακόμα και η ελάχιστη άσκηση (30 με 40 λεπτά την ημέρα) μπορεί να βοηθήσει σε σημαντικό βαθμό όλα τα συστήματα του σώματος (HealthGuidance, 2010). Ωστόσο, από τις μελέτες που έγιναν ως αναφορά την άσκηση βρέθηκε ότι, εκτός από τις θετικές επιδράσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω, αποτελεί και τον κύριο παράγοντα για την εμφάνιση οξειδωτικού στρες, κυρίως οι ασκήσεις αντοχής (Astrand et Rodahl, 1986). Κατά την διάρκεια της άσκησης, έντονης ή παρατεταμένης, προκαλείται μια σημαντική αύξηση των επιπέδων παραγωγής ελευθέρων ριζών. Με βάση την εκτενή παρουσίαση που έγινε στην ενότητα 1.5 γνωρίζουμε ότι οι αυξημένες τιμές παραγωγής ελευθέρων ριζών αποτελούν ένδειξη ελλιπούς ανταπόκρισης του αντιοξειδωτικού συστήματος. Δηλαδή, ο οργανισμός του ανθρώπου αδυνατεί να παράγει επαρκείς ποσότητες αντιοξειδωτικών ουσιών ικανών για την εξουδετέρωση τους. Αυτή η κατάσταση υπέρμετρης συσσώρευσης οξειδωτικών ριζών στον οργανισμό ονομάζεται οξειδωτικό στρες, όπως αναφέρθηκε ήδη στο κεφάλαιο 1 (Aguilo et al, 2005). Ωστόσο, από πρόσφατες μελέτες έχει βρεθεί ότι η τακτική άσκηση έχει την δυνατότητα βελτίωσης της παραγωγής αντιοξειδωτικών ενζύμων στο σώμα κατά της διάρκεια του οξειδωτικού στρες (Møller et al, 1996).

Πηγές ελευθέρων ριζών οξυγόνου κατά την διάρκεια άσκησης αποτελούν η διαρροή ηλεκτρονίων μέσω της αλυσίδας μεταφοράς μιτοχονδριακών ηλεκτρονίων, η ενισχυμένη οξείδωση πουρινών, η φθορά πρωτεϊνών που περιέχουν στο μόριο τους σίδηρο, η διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου, η ομοιόσταση και η ενδοθηλιακά προκαλούμενη ροή παραγωγής ριζών οξυγόνου (Halliwell et Gutteridge, 1999, Jackson, 2000, Shi et al, 2001, Azumi et al, 1999). Μια πιθανή αιτία παραγωγής των ελευθέρων ριζών θα μπορούσε να αποτελεί η αυξημένη ταχύτητα ροής των ηλεκτρονίων, μέσω της αλυσίδας μεταφοράς των μιτοχονδριακών ηλεκτρονίων, παραγόμενη από την αύξηση του καταναλισκόμενου οξυγόνου κατά την διάρκεια αερόβιας άσκησης. Συνέπεια αυτού αποτελεί η ενίσχυση της παραγωγής των ελεύθερων ριζών. Σε κατάσταση ηρεμίας, ο άνθρωπος παράγει μια ποσότητα ενεργών ριζών οξυγόνου σε όρια που να μπορούν να εξουδετερωθούν από το φυσικά αντιοξειδωτικά του ανθρώπινου σώματος (Astrand et Rodahl, 1986). Αντιθέτως, κατά την διάρκεια άσκησης και συγκεκριμένα, αντοχής, η συνολική κατανάλωση οξυγόνου αυξάνεται 10 με 20 φορές, ενώ η κατανάλωση του στους σκελετικούς μυς κατά 100 με 200 φορές (Astrand et Rodahl, 1986, Halliwell et Gutteridge, 1999, Keul et Doll, 1972). Συνέπεια αποτελεί η παραγωγή ελευθέρων ριζών και κυρίως οξυγόνου, σε ποσοστά όμως πολύ μεγαλύτερα από την ικανότητα αποτοξίνωσης του

ανθρώπινου σώματος. Κατάληξη αυτών, αποτελεί η συσσώρευση των ελεύθερων ριζών προκαλώντας υπεροξειδωση λιπιδίων και νουκλεοτιδίων καθώς και πρωτεϊνική βλάβη (Sjodin et al, 1990, Packer, 1997).

Οι θεωρίες γύρω από το τι και πώς μπορεί να επηρεάσει το οξειδωτικό στρες τον οργανισμό του ανθρώπου είναι ποικίλες. Για παράδειγμα, θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση τονώνοντας έτσι το ενδιαφέρον για την πιθανή προστατευτική δράση των αντιοξειδωτικών στο καρδιαγγειακό σύστημα (Maxwell et Lip, 1997). Παρόλα αυτά, αυτές οι θεωρίες απαιτούν περαιτέρω έρευνα για την διεξαγωγή ορθών συμπερασμάτων όσο αναφορά την χρήση των αντιοξειδωτικών σαν φαρμακευτικό σκεύασμα (Morrow et al, 1990).

Στα φυσικά αντιοξειδωτικά που παράγει ο ανθρώπινος οργανισμός, όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 1, συγκαταλέγονται διάφορες βιταμίνες, το ουρικό οξύ και πολλά άλλα (Aguilo et al, 2005). Το ουρικό αποτελεί μια πλούσια υδάτινη αντιοξειδωτική ουσία, ενώ αντιστοιχεί στα δυο τρίτα των συνολικών ελεύθερων ριζών που ανευρίσκονται στον ορό του αίματος (Maxwell et al, 1997). Κατά την διάρκεια άσκησης υψηλής έντασης, το οξύ αντιδρά με το οξυγόνο των ελευθέρων ριζών παράγοντας την οξειδωμένη μορφή του στους σκελετικούς μυς (Hellsten et al, 1997). Οι συγκεντρώσεις ουρικού που αναλώθηκαν αναπληρώνονται γρήγορα αφότου ολοκληρωθεί η άσκηση (Hellsten et al, 2001).

Μια έρευνα με θέμα το ουρικό οξύ στην αναερόβια άσκηση, απέδειξε μέσω των αποτελεσμάτων της ότι υπάρχει μια σημαντικά αντίστροφη σχέση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις του ουρικού και το οξειδωτικό στρες κατά την διάρκεια οξείας αερόβιας άσκησης. Από αυτή την μελέτη γεννήθηκε και η ιδέα ότι ίσως οι υψηλές συγκεντρώσεις ουρικού να μπορούσαν να παρέχουν προστασία έναντι της δράσης των ενδογενών παραγόμενων ελευθέρων ριζών (Mikami et al, 2000). Παρόλα αυτά, η χρήση του ουρικού ως αντιοξειδωτικό έχει ξεκινήσει να μελετάται τα τελευταία μόλις έτη, καθώς η δράση του καθυστέρησε ιδιαίτερα να αναγνωριστεί. Ταυτόχρονα γίνονται και έρευνες για τις πιθανές επιπτώσεις που μπορεί να επιφέρει η αυξημένη συγκέντρωση του, στο πλάσμα του αίματος και στην υγεία του ανθρώπου (Waring et al, 2001).

6.2 Επίδραση άσκησης στα επίπεδα του ουρικού στον ορό

Από ανασκόπηση που έγινε πάνω σε έρευνες με θέμα την άσκηση έγινε εμφανές ότι η επίδραση που μπορεί να έχει στα επίπεδα του ουρικού οξέος χωρίζεται σε τρία στάδια, την οξεία, την μεσοπρόθεσμη και την χρόνια.

6.2.1 Οξεία επίδραση

Η άσκηση διαχωρίστηκε σε αερόβια και αναερόβια αθλήματα. Στην αερόβια άσκηση, όπως το τρέξιμο (με 50-85% VO₂max), όταν το άτομο ξεκινά να αισθάνεται κόπωση και εξάντληση προκαλείται αύξηση παραγωγής του ουρικού (Sahlin, et al, 1999). Η άνοδος αυτή του ουρικού μπορεί να φτάσει από το 9 % έως το 66%, ενώ ο μέσος όρος τοποθετείται στο 29% (Green et al, 1991).

Αερόβια αθλήματα που αυξάνουν την συγκέντρωση του οξέος αποτελούν το τρέξιμο (με 50-85% της VO₂max), το κυκλοεργόμετρο, η ποδηλασία μέχρι εξάντλησης, τα 171 km, 172 km ή 509 km, η αερόβια κολύμβηση, ο αγώνας διάθλου και τριάθλου, ανώμαλου εδάφους με μηχανή, το τρέξιμο μέχρι εξάντληση, ο δρόμος 800 m, ο αγώνας δρόμου (5, 21, 42 ή 48 km), ο αγώνας γκολφ, ο μααραθώνιος και ο αγώνα κανό-καγιάκ (Aguilo et al, 2005, Ascensão et al, 2006, Benitez et al, 2002, Duthie et al, 1990, Haralambie & Senser, 1980, Hellsten-Westing et al, 1991, Hellsten-Westing et al, 1993, Hellsten-Westing et al, 1994, Hellsten et al, 1997, Hellsten et al 2001, Kargotich et al, 1997, Lutoslawska et al, 1990, Neumayr et al, 2003, Quindry et al, 2003, Rokitzki et al, 1994, Sahlin et al, 1999, Stauch et al, 1999, Sutton et al, 1980, Suzuki et al, 2006, Tauler et al, 2003, Tauler et al, 2006, Balsom et al, 1992, Groussard et al, 2003, Hellsten-Westing et al, 1991, Kargotich et al, 1997, Nikolaidis et al, 2007, Stathis et al, 1999).

Ωστόσο, υπήρξαν και αθλήματα όπως, η υπομέγιστη ποδηλάτηση διάρκειας 2 ωρών και το δαπεδοεργόμετρο που προκάλεσαν μείωση των επιπέδων του οξέος (Green et al, 1991, Quindry et al, 2003). Το τρέξιμο σπριντ, ο εικοσιτετράωρος αγώνας οδήγησης, η αερόβια άσκηση σε εργόμετρο και το τρέξιμο 40 λεπτών φάνηκε από τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος, ότι δεν είχαν καμία επιρροή στα επίπεδα του ουρικού (Laires et al, 1993, Tsopanakis & Tsopanakis, 1998, Yamanaka et al, 1992, Hellsten-Westing et al, 2004). Όσο αναφορά την μέτρηση σε δαπεδοεργόμετρο παρατηρήθηκε μείωση μετά την λήξη της άσκησης και αύξηση μια με δυο ώρες αργότερα (Quindry et al, 2003). Το μοναδικό σημείο αυτής της έρευνας-ανασκόπησης που θα μπορούσε να θεωρηθεί

ελάττωμα αποτελεί η χρήση μόνο μιας έρευνας που περιελάμβανε μόνο γυναίκες (Stauch et al, 1999).

Ακολούθως, τα στοιχεία που δόθηκαν από τις έρευνες πάνω στην αναερόβια άσκηση ήταν ποικίλα. Μερικές ανέφεραν ότι μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος σε ποσοστό 16 έως 73%, άρα μεγαλύτερη από αυτή του αερόβιου συστήματος. Παρόλα αυτά, ορισμένοι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι στα αποτελέσματα των δικών τους ερευνών δεν υπήρξε καμία αλλαγή στα επίπεδα του οξέος στο αίμα, σε μέγιστη αναερόβια άσκηση (Hellsten et al, 2004). Επιπλέον, σε πολλές δοκιμές δεν υπήρξε διακύμανση στα επίπεδα του ουρικού. Κάτι που μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι δεν έγιναν επαναληπτικές μετρήσεις τριάντα λεπτά μετά την άσκηση, στα οποία μπορεί να είχε αυξηθεί (Hellsten et al., 2004, Laires et al., 1993, Tsopanakis & Tsopanakis, 1998, Yamanaka et al., 1992, Sjodin et al. 1990). Άλλοι παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν και καθορίζουν τα επίπεδα του ουρικού κατά την διάρκεια αναερόβιας άσκησης, αποτελούν η ένταση και η διάρκεια της άσκησης, καθώς και η διάρκεια του διαλείμματος (Sutton et al., 1980; Balsom et al., 1992; Hellsten-Westing et al., 1991). Τέλος, το οξύ φαίνεται να επιστρέφει στα φυσιολογικά του επίπεδα περίπου μια ημέρα μετά την άσκηση (Duthie et al., 1990; Haralambie & Senser, 1980; Neumayr et al., 2003; Suzuki et al., 2006).

Όπως και στην αερόβια άσκηση, ομοίως και στην αναερόβια υπάρχουν αθλήματα που επηρεάζουν τα επίπεδα του οξέος. Συγκεκριμένα, η κολύμβηση (με 95% της VO₂max), η μέγιστη άσκηση 10sec σε κυκλοεργόμετρο, ο δρόμος 100m, οι επαναλαμβανόμενοι δρόμοι ταχύτητας, η υπερμέγιστη προσπάθεια 30sec και η άσκηση με αντιστάσεις προκαλούν αύξηση των τιμών του στο αίμα (Duthie et al., 1990, Haralambie & Senser, 1980, Neumayr et al., 2005, Suzuki et al., 2006).

Από όλες τις έρευνες που χρησιμοποιήθηκαν στην συγκεκριμένη ανασκόπηση και σε όλες τις δοκιμές που έγιναν, μόνο τρεις μελέτες ανέφεραν αύξηση της συγκέντρωσης του ουρικού σε επίπεδο πάνω από αυτό του σημείου αναφοράς, καταλήγοντας σε υπερουριχαιμία (Sutton et al., 1980, Hellsten-Westing et al., 1993, Balsom et al., 1992).

6.2.2 Μεσοπρόθεσμη επίδραση

Αποτελεί την επιρροή της άσκησης στην ουραιμία μετά από συνεχή προπόνηση διάρκειας μηνών ή μιας αγωνιστικής περιόδου. Ενώ, για την οξεία επίδραση τα στοιχεία από έρευνες ήταν πολυάριθμα, τα δεδομένα για την μεσοπρόθεσμη επίδραση του ουρικού είναι περιορισμένα (Τσαλουχίδου et al, 2007).

Τακτική προπόνηση με συγκεκριμένα αθλήματα είναι ικανή να προκαλέσει αύξηση στην συγκέντρωση του ουρικού σε κατάσταση ηρεμίας, σε ποσοστό της τάξης του 15 έως 71%, με μέσο όρο 35%. Ωστόσο, σε καμιά από τις μελέτες η συγκέντρωση του ουρικού δεν υπερέβη τις τιμές του φυσιολογικού. Με βάση, τα παραπάνω η τακτική άσκηση δεν προκαλεί σημαντική αύξηση του οξέος στο αίμα οδηγώντας σε υπερουριχαιμία. Τα αθλήματα αυτά είναι το ποδόσφαιρο σε διάστημα αγωνιστικής περιόδου που απαιτεί άσκηση υψηλής έντασης, η εντατική προπόνηση 12 εβδομάδων με αντιστάσεις, η προπόνηση ενόργανης γυμναστικής διάρκειας 16 εβδομάδων (σε προέφηβες αθλήτριες) (Filaire et al, 2003, Fatouros et al, 2006, Filaire et al, 2003). Παρόλα αυτά, η συνεχή άσκηση με αντιστάσεις υψηλής έντασης για μια εβδομάδα προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης, η οποία επανέρχεται στα φυσιολογικά μετά από τρεις εβδομάδες (Kraemer et al, 2006).

Τα αποτελέσματα που απορρέουν από τις έρευνες όσο αναφορά τους αθλητές δείχνουν ότι η συνεχή προπόνηση τριών εβδομάδων μειώνει τα επίπεδα του ουρικού, ενώ μετά από έξι μήνες τακτικής άσκησης εμφανίζεται αύξηση ουρικού μόνο μετά από κάθε προπόνηση (Bergholm et al, 1999, Chevion et al, 2003).

6.2.3 Χρόνια επίδραση

Η χρόνια επίδραση αναφέρεται στην επιρροή της άσκησης στα επίπεδα του ουρικού μετά από συνεχή άσκηση ετών. Οι σχετικές μελέτες διεξήχθησαν ανάμεσα σε αθλητές που βρίσκονταν σε στάδιο προπόνησης και μη (Τσαλουχίδου et al, 2007). Συγκεκριμένα, ποδοσφαιριστές και καλαθοσφαιριστές είχαν μεγαλύτερη συγκέντρωση ουρικού όχι μόνο κατά την διάρκεια της άσκησης αλλά και σε κατάσταση ηρεμίας, σε σύγκριση πάντα με άτομα που δεν αθλούνται (Brites et al, 1999, Cazzola et al, 2003, Μήνος et al, 2007). Ωστόσο, υπήρχαν άλλα αθλήματα, όπως το ράγκμπι και η κολύμβηση, στα οποία τα επίπεδα του ουρικού δεν παρουσίασαν καμία διαφορά ανάμεσα σε αθλητές και μη (Evelson et al, 2002, Gougoura et al, 2007). Η διακύμανση στα επίπεδα του ουρικού οξέος κατά την άσκηση δεν διαφέρει μόνο από άθλημα σε άθλημα, αλλά και στα διαφορετικά είδη ενός αθλήματος. Συγκεκριμένα, από έρευνα που έγινε σε δρομείς, βρέθηκε ότι ο μαραθώνιος προκαλεί αύξηση έως και 13% μετά από έναν αγώνα με υψηλό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, 10% με μέτριο επίπεδο, ενώ δεν υπήρξε καμία διαφορά στα επίπεδα του ουρικού στον αγώνα δρόμου χαμηλού επιπέδου, πριν και μετά τον αγώνα (Ketelhut et al, 1996).

6.3 Διακύμανση επιπέδων ουρικού οξέος σε συγκεκριμένα αθλήματα

Το 2003, ο Waring και οι συνεργάτες του οργάνωσαν μια έρευνα με στόχο να αποδείξουν ότι το ουρικό οξύ έχει την δυνατότητα να μειώνει το οξειδωτικό στρες, που εμφανίζεται μετά από άσκηση. Στην μελέτη συμμετείχαν εθελοντικά 20 υγιής κάτοικοι του Εδιμβούργου με κριτήριο την ηλικία (18-45 ετών), καθώς και την κατάσταση της υγείας τους. Συγκεκριμένα, αποκλείστηκαν άτομα με αρτηριακή πίεση πάνω από 160/100 mm Hg, με ιστορικό αρθροπαθειών, νεφροπαθειών, καρδιαγγειακών, με χρήση οποιοδήποτε είδος φαρμακευτικής αγωγής την τελευταία εβδομάδα, επίπεδα κρεατινίνης ορού πάνω από 110 mmol/l ή ουρικού οξέος πάνω από 400 mmol/l. Για να γίνει λοιπόν ο απαραίτητος έλεγχος της αντιοξειδωτικής ικανότητας του ουρικού οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δυο ομάδες ελέγχου και μαρτύρων. Στην ομάδα των μαρτύρων δόθηκε διάλυμα δεξτρόζης, το οποίο περιείχε ουρικό οξύ και ανθρακικό λίθιο (Waring et al, 2003). Η σύσταση του διαλύματος ήταν 0,5gr ουρικού οξέος και 0,1 % λίθιο σε 250 ml 4% δεξτρόζης, ένα διάλυμα που επιτρέπει την σταθερή διάλυση του οξέος χωρίς να επηρεάσει την αντιοξειδωτική του δράση στον ορό του αίματος (Waring et a, 2001, Waring et al, 2002). Τα δείγματα για τις εξετάσεις γίνονταν στην αρχή, μετά από 20, 40 και 60 λεπτά, ενώ ο καθορισμός της συγκέντρωσης του έγινε μέσω μιας αυτοματοποιημένης χρωματομετρικής δοκιμής (Waring et al, 2003).

Τα αποτελέσματα των εξετάσεων έδειξαν ότι η χορήγηση του διαλύματος δεξτρόζης προκάλεσε αρκετά σημαντική άνοδο στα επίπεδα του ουρικού, σε αντίθεση με το διάλυμα πλασίμπο που είχε πολύ μικρή μεταβολή. Συνέπεια αυτών αποτελεί η αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού στην ομάδα των μαρτύρων. Κάνοντας δοκιμές με έντονο είδος άσκησης, τα επίπεδα οξειδωτικών στον οργανισμό αυτών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο αυξήθηκε ιδιαίτερα, σε αντίθεση με αυτούς που έπαιρναν το διάλυμα δεξτρόζης, στους οποίους δεν υπήρξε καμιά μεταβολή στον αριθμό των οξειδωμένων ενώσεων στο πλάσμα του αίματος, ούτε στο στάδιο ακριβώς μετά την άσκηση, αλλά ούτε και κατά την αποθεραπεία. Στον πίνακα 9 παρουσιάζονται οι τιμές του ουρικού στο αίμα ακριβώς μετά την λήψη των διαλυμάτων, μετά από 20, 40 και 60 λεπτά και στις δυο ομάδες (ασθενών και μαρτύρων) (Waring et al, 2003).

(Πίνακας 9) Συγκέντρωση ουρικού οξέος στο πλάσμα (μmol)

Χρονική στιγμή	Έναρξη	Μετά από 20 λεπτά	Μετά από 40 λεπτά	Μετά από 60 λεπτά
Πλασίμπο	294 ± 19	286 ± 18	296 ± 19	293 ± 18
Διάλυμα δεξτρόζης	293 ± 16	487 ± 16	458 ± 15	429 ± 14

Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι δεν υπήρξε καμία αρνητική επίδραση από την εξωγενώς χορήγηση ουρικού οξέος, σε καμία από τις δοκιμές. Αντιθέτως, η συγκέντρωση του ουρικού έφτασε μέχρι τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα του σώματος ($120\text{--}420 \mu\text{mol/l}$). Με βάση λοιπόν τα παραπάνω, οι ερευνητές θεωρούν ίσως το ουρικό οξύ αποτελεί την απάντηση του ανθρώπινου σώματος έναντι στο οξειδωτικό στρες, καθώς και πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις. Παρόλα, αυτά μπορεί να κρύβει και πολύ σοβαρούς κινδύνους ειδικά για άτομα που πάσχουν από παθήσεις, όπως τα καρδιαγγειακά, για αυτό και απαιτείται περαιτέρω έλεγχος (Waring et al, 2003).

Το 2001, οι Mastaloudis, Leonard και Traber διοργάνωσαν μια έρευνα στόχος της οποίας ήταν η διερεύνηση του οξειδωτικού στρες σε αθλητές μετά από άσκηση αντοχής. Η μελέτη διεξήχθη στο Όρεγκον (Mastaloudis et al, 2001).

Ο πληθυσμός της έρευνας αποτελείτο από 8 άνδρες και 3 γυναίκες, οι οποίοι θα έπαιρναν μέρος στον ετήσιο μαραθώνιο των 51,50 Km. στο δάσος McDonald, όπου το έδαφος είναι ανώμαλο και το υψόμετρο φτάνει τα 3.657,60 m.. Εκτός από τις μετρήσεις που τους έγιναν την ημέρα του μαραθώνιου, οι συμμετέχοντες έκαναν ακριβώς τις ίδιες μετρήσεις και έναν μήνα αργότερα. Οι συνθήκες κατά την δεύτερη μέτρηση ήταν πανομοιότυπες με αυτές της πρώτης εξαιρώντας το γεγονός ότι τα άτομα δεν είχαν τρέξει σε μαραθώνιο. Τα γενικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού αποτελούν, η ηλικία 21-60 χρονών (μέση ηλικία των 45 ± 3 χρόνια), το βάρος, που έπρεπε να είναι σταθερό (μέσο βάρος για τις γυναίκες $56 \pm 2 \text{ kg}$ και για τους άνδρες $78 \pm 3 \text{ kg}$), η διατήρηση σταθερής άσκησης (η μέση προπόνηση ήταν 31 μίλια την εβδομάδα) και δεν ήταν καπνιστές. Εξαιρέθηκαν μόνο τα άτομα που λάμβαναν συμπληρώματα αντιοξειδωτικών ενώσεων (Mastaloudis et al, 2001).

Το είδος, η διάρκεια και η ένταση της άσκησης κάθε ατόμου καταγραφόταν ημερησίως σε ένα ημερολόγιο καταγραφής δραστηριοτήτων, ακόμα και δυο εβδομάδες πριν την έναρξη του υπερμαραθώνιου, αλλά και μετά. Το διάστημα μετά τον μαραθώνιο, οι εθελοντές προσπαθούσαν να διατηρήσουν το ίδιο επίπεδο δραστηριότητας με αυτό του

αγώνα, για 2 εβδομάδες πριν από την ημέρα των επαναληπτικών εξετάσεων. Όσον αναφορά, την διατροφή τους, όλες οι τροφές που τους δόθηκαν σε οποιοδήποτε στάδιο προετοιμάστηκαν και δόθηκαν στους συμμετέχοντες από την μεταβολική μονάδα σίτισης του ερευνητικού εργαστηρίου ανθρώπινης διατροφής. Οι ημερήσιες θερμιδικές τους ανάγκες ήταν 2800 Kcal για τις γυναίκες και 3300 kcal για τους άνδρες, με ποσοστά μακροθρεπτικών πρωτεΐνες 15%, υδατάνθρακες 65% και 30% λιπαρά. Κατά τη διάρκεια του αγώνα επιλέχθηκαν και δόθηκαν στους συμμετέχοντες συγκεκριμένα τρόφιμα, τα οποία καταγράφηκαν και δόθηκαν στους εθελοντές και την ημέρα που έγιναν, μετά από ένα μήνα, οι δεύτερες εξετάσεις αίματος (Mastaloudis et al, 2001).

Οι εθελοντές έδωσαν αίμα την πρώτη ημέρα της μελέτης, την ημέρα του μαραθωνίου, 30 λεπτά πριν από την έναρξη της άσκησης, κατά την διάρκεια του αγώνα, μόλις τελείωσε ο αγώνας, μια ώρα μετά, καθώς και μια ημέρα αργότερα. Οι ίδιες μετρήσεις έγιναν και ένα μήνα μετά από τον μαραθώνιο. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος έδειξαν ότι υπάρχει μια έντονη αλληλεπίδραση ανάμεσα στην άσκηση και τα επίπεδα του οξέος. Το ουρικό οξύ αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της δοκιμαστικής άσκησης, πιθανόν λόγω του αυξημένου καταβολισμού για την παροχή ενέργειας εμφανίζοντας σημάδια εξάντλησης στον αθλητή. Επίσης, τα επίπεδα του ουρικού φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αυξημένα τις φάσεις ακριβώς μετά και μια ώρα από το πέρας της άσκησης την ημέρα του μαραθωνίου, ενώ μετά από ένα μήνα, τα επίπεδα ήταν αυξημένα κατά την διάρκεια της άσκησης καθώς και μια ημέρα αργότερα (Mastaloudis et al, 2001).

(Πίνακας 10) Επίπεδα ουρικού οξέος

<i>Χρονική Στιγμή</i>	<i>Πριν από την άσκηση</i>	<i>Αμέσως μετά</i>	<i>Μια ώρα μετά</i>
<i>Επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα (mol/l)</i>	0.246 ± 0.049	0.283 ± 0.053	0.253 ± 0.045

Το 2009, οι Καμπασακάλης και Μούγιος, διεξήγαγαν στο Ελσίνκι μια έρευνα πάνω στην αντιοξειδωτική αντίδραση αθλητριών μετά από άσκηση επιτραπέζιας αντισφαίρισης. Έλαβαν μέρος 10 επίλεκτες αθλήτριες υψηλού επιπέδου, με κύρια χαρακτηριστικά την ηλικία ($16,1 \pm 1,9$ ετών), το βάρος ($59,4 \pm 8,2$ kg), το ύψος (168 ± 6 cm), την απαγόρευση της λήψης συμπληρωμάτων διατροφής, την αναγκαία ξεκούραση και την ποικιλία στην θέση του μηνιαίου τους κύκλου. Λόγω της ηλικίας των συμμετεχόντων είχαν ενημερωθεί

οι γονείς τους, οι οποίοι είχαν παραδώσει και εγγράφως την συγκατάθεση τους (Καμπασακάλης & Μούγιος, 2009).

Το πρόγραμμα της προπόνησης που ακολουθούσαν ήταν κάθε είκοσι λεπτά ανά ζεύγη, μια επιθετική κίνηση μέγιστης δυνατής έντασης. Ωστόσο, πριν από την προπόνηση, οι παίκτριες ακολουθούσαν ένα πρόγραμμα προθέρμανσης ελαφρού επιπέδου των δέκα λεπτών. Όσο αναφορά τις αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, οι αθλήτριες έδιναν δείγματα αίματος ακριβώς μετά την προπόνηση, καθώς και μια ώρα αργότερα (Καμπασακάλης & Μούγιος, 2009). Η γενική αίματος έγινε χρησιμοποιώντας τον αυτόματο αναλυτή Coulter Microdiff. Θέλοντας να έχουν μια πιο ολοκληρωμένη άποψη για την αντιοξειδωτική ικανότητα τους υπολόγισαν και ποικίλους αντιοξειδωτικούς παράγοντες, όπως το ουρικό οξύ (Prior & Cao, 1999, Τσαλουχίδου et al, 2007). Η συγκέντρωση του ουρικού υπολογίστηκε με σύνολα αντιδραστηρίων της εταιρίας Spinreact και τα αποτελέσματα που δόθηκαν από την ανάλυση υποστήριξαν ότι τα επίπεδα του ουρικού αυξήθηκαν σε πολύ σημαντικό βαθμό ακριβώς μετά την άσκηση, ενώ παρουσίασαν πολύ σημαντική μείωση μια ώρα αργότερα (Καμπασακάλης & Μούγιος, 2009). Με βάση τα αποτελέσματα, δημιουργείτε η άποψη ότι ίσως το ουρικό οξύ να δρα προστατευτικά απέναντι στην υπεροξειδωση των λιπιδίων, όπως δρα και η χολερυθρίνη, ένα ακόμα αντιοξειδωτικό, για τις πρωτεΐνες, στην φάση του οξειδωτικού στρες εξαιτίας φυσικής δραστηριότητας (Τσαλουχίδου et al, 2007).

6.4. Συμπέρασμα

Το συμπέρασμα από τις έρευνες που ήδη αναφέρθηκαν αποτελεί η διακύμανση της επίδρασης που μπορεί να έχει η άσκηση στα επίπεδα του ουρικού οξέος. Ανάλογα με το άθλημα μεταβάλλεται και η συγκέντρωση του ουρικού και μαζί και η αντιοξειδωτική δύναμη του σώματος. Ωστόσο, παρά την ωφέλιμη δράση του ουρικού υπάρχουν άτομα και ασθενείς, όπως με υπερουριχαιμία, καθώς και αυτοί που πάσχουν από ουρική αρθρίτιδα, που θα πρέπει να προσέχουν ιδιαίτερα τα αθλήματα που πιθανόν να εντάξουν στο εβδομαδιαίο πρόγραμμά τους. Στόχος αυτών είναι να μειώσουν τα υπερβολικώς αυξημένα επίπεδα ουρικού στο αίμα, σε αντίθεση με την άσκηση που τα αυξάνει κατά την διάρκεια της, καθώς και για μερικές ώρες μετά το πέρας της. Παρόλα αυτά δεν θα πρέπει να διστάζουν να αθλούνται με μέτρο. Ακόμα και για αυτούς, η οργανωμένη και τακτική άσκηση με αθλήματα που μειώνουν ή δεν επηρεάζουν τα επίπεδα του οξέος, θα μπορούσε να τους ωφελήσει (Τσαλουχίδου et al, 2007). Εκτός των άλλων, υπάρχουν φάρμακα ή

τροφές ικανά να περιορίσουν την αύξηση των επιπέδων του ουρικού κατά την φάση της οξείας άσκησης. Χαρακτηριστικά, το φάρμακο που δίνεται σαν αγωγή είναι η αλλοπουρινόλη. Ένας αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης που χρησιμοποιείται στη θεραπεία καταστάσεων που προκύπτουν από υπερβολική συσσώρευση ουρικού οξέος, αναστέλλοντας την αύξηση του ουρικού οξέος μετά από άσκηση (Kaya et al, 2006, Stathis et al, 2005). Όσο αναφορά την ρύθμιση της διατροφής, η χορήγηση συμπληρώματος ισοφλαβονοειδών, L-καρνιτίνης, αμινοξέων και αντιοξειδωτικών βιταμινών συμβάλει στην διατήρηση ή μικρή αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος κατά την διάρκεια, καθώς και μετά την άσκηση (Chen et al, 2005, Voek et al, 2002, Kraemer et al, 2006, Tauler et al, 2003, Yanai et Morimoto, 2004). Περαιτέρω ανάλυση της προτεινόμενης φαρμακευτικής αγωγής, καθώς και της διατροφικής αντιμετώπισης παραθέεται στα κεφάλαια 4 και 7.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

7.1 Κατευθυντήριες Οδηγίες Αντιμετώπισης Ουρικής Αρθρίτιδας

Κατά καιρούς έχουν δημιουργηθεί αρκετές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας. Χαρακτηριστικά, το 1999 Prodigy Guidance Κατά της Ουρικής Αρθρίτιδας που αναθεωρήθηκε το 2004, που ως στόχο έχει την χρήση της πρωτοβάθμιας φροντίδας από επαγγελματίες υγείας και ασθενείς (Prodigy Guidance, 2004). Άλλες εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες είναι της Ιαπωνίας, της Ολλανδίας και της Νότιας Αφρικής (Nakajima & Matsuzawa, 2003, Meyers et al, 2003). Επιπλέον, οι Ευρωπαϊκές Συστάσεις για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας αναπτύχθηκαν από την ομάδα εργασίας της μόνιμης επιτροπής του EULAR για διεθνείς κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων και των Θεραπευτικών (ESCISIT) που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα και θα αναλυθούν περαιτέρω στην παράγραφο 7.6.3 Διεθνείς Κλινικές Μελέτες ESCISIT (Zhang et al, 2006). Ωστόσο και ο Choi στην μελέτη του με θέμα μια συνταγή για την αλλαγή στον τρόπο ζωής σε ασθενείς με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα κατάφερε να συγκεντρώσει συνοπτικά σε εννέα βήματα την αντιμετώπιση της πάθησης και να τα ενσωματώσει σε μια διατροφική πυραμίδα υγιεινής διατροφής, τα οποία και ακολουθούν (Choi, 2010).

1) Καθημερινή άσκηση και μείωση του βάρους. Η αυξημένη παχυσαρκία σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος και αυξημένο μελλοντικό κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα, ενώ η απώλεια βάρους συνδέεται με χαμηλότερη συγκέντρωση ουρικού οξέος και μειωμένο κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα (Choi et al, 2005; Williams, 2008; Roubenoff et al, 1991). Η πυραμίδα υγιεινής διατροφής συνιστά ένθερμα την καθημερινή άσκηση και τον έλεγχο του βάρους τοποθετώντας το στην βάση της πυραμίδας. Αυτό κυρίως γιατί η παχυσαρκία συνδέεται με άλλα χρόνια νοσήματα συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας νόσου (Willett et al, 1995; Rimm et al, 1995), της υπέρτασης (Huang et al, 1998), του διαβήτη τύπου 2 (Conigrave et al, 2001; Colditz et al, 1995), της νεφρολιθίασης (Taylor et al, 2005) και της χολολιθίασης (Maclure et al, 1989). Πολλοί ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα ή υπερουριχαιμία είναι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι, έτσι με την μείωση του βάρους μέσω του σταδιακού περιορισμού των θερμίδων και της άσκησης μπορεί ουσιαστικά να βοηθήσει στην μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος και του κινδύνου για εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας. Επιπλέον έχει ευεργετικά αποτελέσματα στα

καρδιαγγειακά και μεταβολικά νοσήματα που συσχετίζονται με την παχυσαρκία και την ουρική αρθρίτιδα (Dessein et al, 2000).

2) Περιορισμός της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος. Η κατανάλωση του συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα του ουρικού οξέος και αυξημένου μελλοντικού κινδύνου για ουρική αρθρίτιδα (Choi et al, 2004 Choi et al, 2005). Ο μηχανισμός πίσω από αυτή την αύξηση του κινδύνου πιθανόν είναι πολυπαραγοντικός. Το αποτέλεσμα της αύξησης του ουρικού οξέος είναι λόγω της τεχνητής βραχυπρόθεσμης φόρτωσης πουρίνης καθημερινά κάτι που έχει καλά αποδεχθεί από πειραματικές μελέτες στο μεταβολισμό ζώων και ανθρώπων (Clifford et al, 1976; Clifford et Story, 1976; Zollner, 1973; Zollner, 1974). Επιπλέον το κόκκινο κρέας αποτελεί την κύρια πηγή κορεσμένων λιπαρών τα οποία συνδέονται θετικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Christiansen et al, 1997; Feskens et Kromhout, 1990) η οποία μειώνει την νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος (Rathmann et al, 1998; Maaten et al 1997; Dessein et al, 2000; Facchini et al, 1991). Τα λίπη αυτά αυξάνουν επίσης τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης περισσότερο από της HDL-χοληστερόλης δημιουργώντας ένα αρνητικό καθαρό αποτέλεσμα. Υψηλότερα επίπεδα των ουσιών αυτών ή κατανάλωση κόκκινου κρέατος έχει συνδεθεί με σημαντικές διαταραχές, όπως η στεφανιαία νόσος, ο διαβήτης τύπου 2 και ορισμένα είδη καρκίνου (Choi, 2010).

3) Κατανάλωση άπαχου γάλακτος ή άλλων γαλακτοκομικών χαμηλών λιπαρών μέχρι και 2 μερίδες ημερησίως. Η κατανάλωση χαμηλών λιπαρών γαλακτοκομικών έχει αντίστροφη σχέση με τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο πλάσμα καθώς επίσης και με μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας (Choi et al, 2004; Choi et al, 2005). Επιπλέον τα γαλακτοκομικά χαμηλών λιπαρών έχουν συνδεθεί με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου (Hu et al, 1999), καρκίνο του μαστού πριν από την εμμηνόπαυση (Shin, et al 2002), καρκίνου του παχέος εντέρου (Kampman et al, 2000) και διαβήτη τύπου 2 (Choi et al, 2005). Τέλος τα προϊόντα γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά είναι ένα από τα κύρια συστατικά της διαιτητικής προσέγγισης κατά της υπέρτασης (δίαιτα DASH) που έχει αποδειχθεί ότι μειώνει ουσιαστικά την υπέρταση (Sacks et al, 2001).

4) Προσαρμογή της κατανάλωσης θαλασσιών ατομικά λαμβάνοντας υπόψη καρδιαγγειακά και συνοδά νοσήματα και να εξεταστεί η χρήση συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων. Η κατανάλωση θαλασσιών έχει συσχετιστεί με υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ουρικής αρθρίτιδας, κάτι που πιθανόν να οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητα πουρινών που έχουν (Choi et al, 2004 Choi et al, 2005). Η αυξημένη πρόσληψη λιπαρών ψαριών αλλά και άλλων ψαριών και οστρακοειδών συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα. Δεδομένου του προφανούς

όφελους στα καρδιαγγειακά που προσφέρουν τα προϊόντα αλιεύματος και κυρίως τα λιπαρά ψάρια που είναι πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα, θα ήταν δύσκολο να δικαιολογηθεί η σύσταση να αποφεύγεται κάθε πρόσληψη ψαριού παίρνοντας υπόψη μόνο τον κίνδυνο για εμφάνιση ενός οξύ επεισοδίου ουρικής αρθρίτιδας. Η κατανάλωση λιπαρών ψαριών μπορεί να επιτραπεί ενώ μπορεί να εφαρμοστούν άλλα μέτρα στον τρόπο ζωής, ιδιαίτερα μεταξύ των ασθενών με καρδιαγγειακή συνοσηρότητα (Kris-Etherton et al, 2002). Επίσης μεταξύ των ατόμων με ουρική αρθρίτιδα ή υπερουριχαιμία η χρήση φυτικής προέλευσης ω-3 λιπαρών οξέων ή συμπληρώματα εικοσιπενανοϊκού οξέος (EPA) και δοκοσαεκαζανοϊκού οξέος (DHA) θα μπορούσε να αντικαταστήσει την κατανάλωση ψαριών. Επιπλέον δίαιτες που εμπλουτίστηκαν με λινολενικό οξύ καταστέλλουν σημαντικά την φλεγμονή που προκαλούν τα κρύσταλλα του ουρικού οξέος σε μοντέλο αρουραίων δείχνοντας δυνητικά το προστατευτικό ρόλο αυτών των λιπαρών οξέων κατά των εξάρσεων της ουρικής αρθρίτιδας (Tate et al, 1988; Fam, 2002).

5) Συστήνεται να καταναλώνονται φυτικές πρωτεΐνες, ξηροί καρποί, όσπρια και λαχανικά πλούσια σε πουρίνες. Δεδομένου ότι δε θα αυξηθεί ο κίνδυνος για ουρική αρθρίτιδα (Choi et al, 2004) αυτά τα τρόφιμα (κυρίως οι ξηροί καρποί και τα όσπρια) είναι πλούσια σε πρωτεΐνες, φυτικές ίνες, βιταμίνες και μέταλλα. Στην πραγματικότητα, τα άτομα που κατανάλωναν πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης στο μεγαλύτερο πεμπτημόριο της πρόσληψης είχαν 27% χαμηλότερο κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα σε σύγκριση με το χαμηλότερο πεμπτημόριο (Choi et al, 2004). Επιπλέον, η κατανάλωση ξηρών καρπών συνδέεται με αρκετά και σημαντικά για την υγεία οφέλη, συμπεριλαμβανομένης και της μικρής συχνότητας εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου (Hu et al, 1998; Hu et al, 1999) , αιφνίδιων θανάτων απο καρδιά (Albert et al, 2002), χολόλιθων (Tsai et al, 2004; Tsai et al, 2004) και διαβήτη τύπου 2 (Jiang et al, 2002). Τα όσπρια ή οι διατροφικές συνήθειες με αυξημένη κατανάλωση οσπρίων έχουν συνδεθεί με μια χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου (Bazzano et al, 2001; Fung et al, 2001; Hu et al, 2000) εγκεφαλικού επεισοδίου (Fung et al, 2004), ορισμένων τύπων καρκίνου (Fung et al, 2003; Kolonel et al, 2000) και του διαβήτη τύπου 2 (Fung et al, 2004). Η πρόσφατη υγιεινή πυραμίδα τροφίμων συνιστά 1-3 φορές την ημέρα κατανάλωση ξηρών καρπών και οσπρίων (Hu et al, 2000), η οποία φαίνεται να είναι πολύ εύχρηστη μεταξύ των ασθενών με ουρική αρθρίτιδα ή υπερουριχαιμία. (Choi, 2010)

6) Συστήνεται η μείωση της κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών. Ιδιαίτερα εάν η κατανάλωση τους υπερβαίνει το μέτριο επίπεδο (δηλαδή ένα με δύο ποτά την ημέρα για τους άνδρες και δεν υπερβαίνει το ένα ποτό ανά ημέρα για τις γυναίκες). Καθώς τα

οινοπνευματώδη ποτά και ιδιαίτερα η μύρα, έχουν συσχετιστεί με υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος και αυξημένο κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα (Choi et al, 2004; Choi et al, 2004). Τα συνολικά οφέλη για την υγεία της μέτριας κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών (1- 2 ποτά / ημέρα για τους άνδρες και 1 ποτό / ημέρα για τις γυναίκες) πιθανόν να υπερτερούν σε σχέση με τους κινδύνους, καθώς πάνω από 60 προοπτικές μελέτες έχουν ανέφερεi κατ' επανάληψη ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοολούχων συνδέεται με 25-40% μειωμένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (Goldberg et al, 2001; Choi, 2005). Επίσης, οι προοπτικές μελέτες δείχνουν μια παρόμοια προστατευτική δράση έναντι των καρδιαγγειακών παθήσεων και των θανάτων (Goldberg et al, 2001). Αυτά τα οφέλη ενδέχεται να σχετίζονται ιδιαίτερα με άνδρες μέσης ηλικίας (Goldberg et al, 2001; Choi, 2005), στους οποίους η ουρική αρθρίτιδα φαίνεται να εμφανίζεται πιο συχνά. Ωστόσο δεν συστήνεται η κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών, αφού παρόμοια οφέλη μπορούν να επιτευχθούν με την άσκηση ή την υγιεινή διατροφή (Dietary Guidelines for Americans. U.S, 2005) Όλες αυτές οι επιπτώσεις στην υγεία της μέτριας κατανάλωσης των οινοπνευματωδών ποτών μπορεί να συμπεριληφθούν στην παροχή συμβουλών σχετικά με την πρόσληψη των οινοπνευματωδών ποτών σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα ή σε άτομα που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη ουρικής αρθρίτιδας. (Choi, 2010)

7) Συστήνεται η μείωση των σακχαρούχων αναψυκτικών και ποτών. Αιτία αποτελεί η φρουκτόζη που περιέχεται σε αυτά τα ποτά που αυξάνουν τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού και τον κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα (Gao et al, 2007; Choi et al, 2008; Choi et al, 2008; Nguyen et al, 2009). Επιπλέον, η πρόσληψη φρουκτόζης έχει συνδεθεί με την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη (Wu et al, 2004), με θετικό ενεργειακό ισοζύγιο (Anderson et al, 1989; Tordoff et al,1990), την αύξηση του σωματικού βάρους, την παχυσαρκία (Gross et al, 2004; Thorburn et al,1989; Bray et al, 2004) τον διαβήτη τύπου 2 (Schulze et al, 2004; Ludwig et al,1991), ένα μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων καρκίνων (Michaud et al, 2004; Michaud et al, 2005) και τα συμπτώματα των χολολίθων (Tsai et al, 2005). Έτσι, σε αντίθεση με την μέτρια κατανάλωση των οινοπνευματωδών ποτών, τα πολλαπλά οφέλη για την υγεία αναμένονται με την μείωση ή την εξάλειψη των ζαχαρούχων αναψυκτικών από τη διαίτα των ασθενών με ουρική αρθρίτιδα. Γλυκά φρούτα (όπως τα μήλα και τα πορτοκάλια) επίσης συνδέονται με υπερουριχαιμία και τον κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδας (Gao et al, 2007; Choi et al, 2008; Choi et al, 2008; Nguyen et al, 2009). Ωστόσο, δεδομένου ότι τα τρόφιμα αυτά έχουν πολλά οφέλη για την υγεία (Hung et al, 2004; Appel et al,1997) είναι δύσκολο να

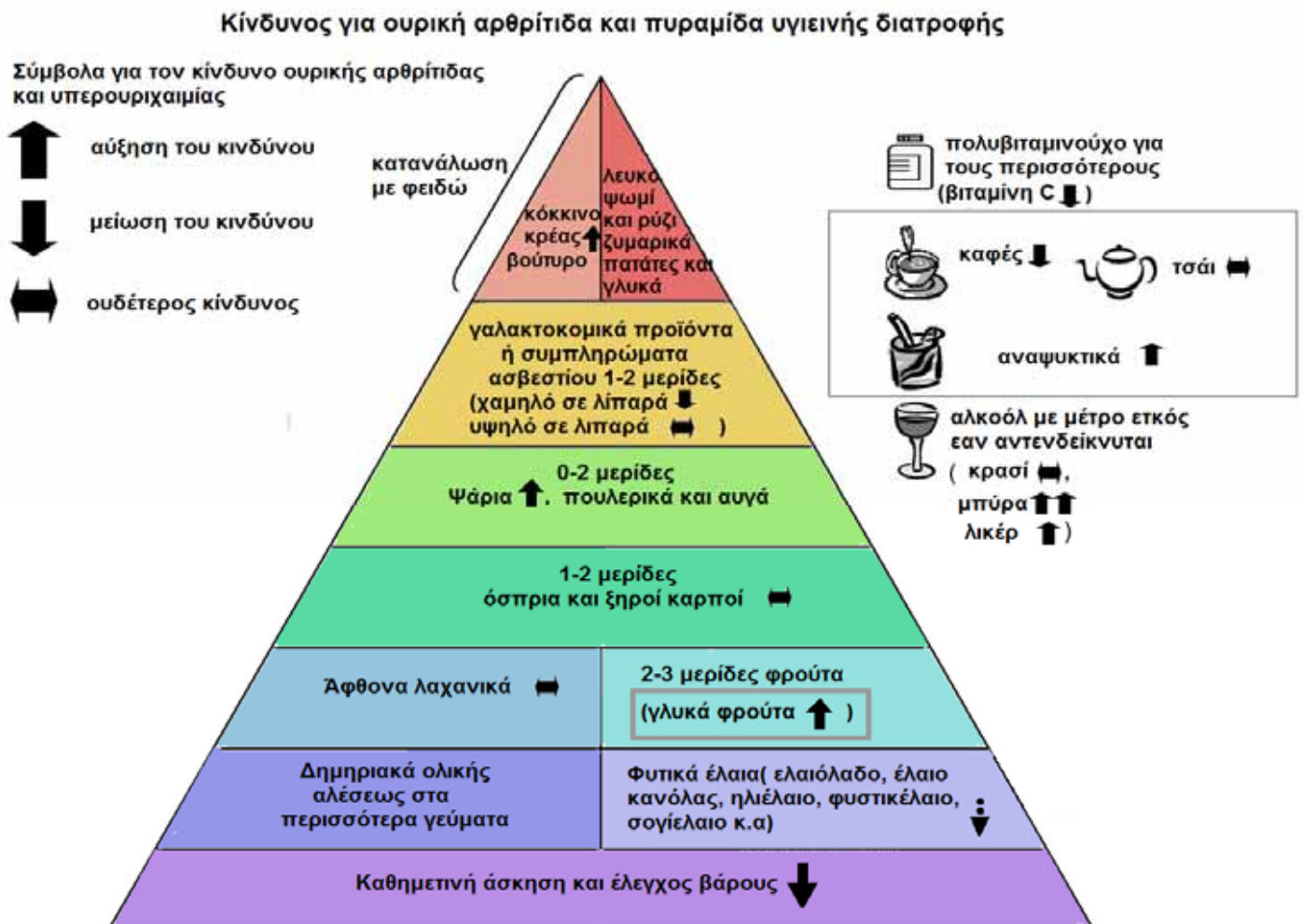
δικαιολογήσουν τον περιορισμό αυτών των τροφίμων, ακόμη και μεταξύ των ασθενών με ουρική αρθρίτιδα. (Choi, 2010)

8) Επιτρέπεται η κατανάλωση του καφέ. Η τακτική κατανάλωση του συμπεριλαμβανομένου και του ντεκαφεϊνέ, έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος και με μειωμένο κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα (Choi et al, 2008; Choi et al, 2007). Επιπλέον, η κατανάλωση του καφέ έχει συνδεθεί με χαμηλότερο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 (Salazar-Martinez et al, 2004; van Dam et al, 2002; Dam et al, 2006) για νεφρολιθίαση (Curhan et al, 1996; Curhan et al, 1998), για συμπτωματική χολολιθίαση (Leitzmann et al, 1999; Leitzmann et al, 2002) και για την νόσο του Πάρκινσον (Hernan et al, 2002). Ωστόσο, η καφεΐνη έχει την τάση να προωθεί την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα και πίνοντας πολύ καφέ περίπου τέσσερα ή περισσότερα φλιτζάνια την ημέρα, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο των καταγμάτων μεταξύ των γυναικών (Hallstrom et al, 2006). Η καφεΐνη, αποτελεί μία ξανθίνη (δηλαδή 1,3,7-τριμεθυλο-ξανθίνη), πιθανόν ασκεί προστατευτική δράση έναντι της ουρικής αρθρίτιδας παρόμοια με την αλλοπουρινόλη μέσω της αναστολής της οξειδάσης της ξανθίνης (Huang et al, 2005; Kela et al, 1980). Αυτό σημαίνει ότι η διαλείπουσα χρήση του καφέ ή η οξεία εισαγωγή μιας μεγάλης ποσότητας καφέ μπορεί να γίνει το έναυσμα για την εμφάνιση επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας όπως γίνεται και με την αλλοπουρινόλη. Έτσι, αν ένας ασθενής με ουρική αρθρίτιδα επιλέξει να δοκιμάσει την πρόσληψη του καφέ για να μειώσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος και τον κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα, η έναρξη του μπορεί να χρειαστεί να είναι παρόμοια με εκείνη της αλλοπουρινόλης (Choi, 2010).

9) Προτείνεται η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης C. Έχει βρεθεί ότι μειώνουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό σε κλινικές δοκιμές (Huang et al, 2005; Stein et al, 1976; Mitch et al, 1981) ενώ έχουν πρόσφατα συνδεθεί με μειωμένο μελλοντικό κίνδυνο για την ουρική αρθρίτιδα (Choi et al, 2009). Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η συνολική πρόσληψη των 500 mg/ημέρα βιταμίνης C αλλά και σε μεγαλύτερες ποσότητες σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο, τα δυνητικά οφέλη της χαμηλότερης πρόσληψης της παραμένουν αδιευκρίνιστα. Επιπλέον, τα δυνητικά καρδιαγγειακά οφέλη της βιταμίνης C (Knekt et al, 2004) μπορεί επίσης να ωφελούν και τους ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα, λόγω του αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Choi et al, 2007; Krishnan et al, 2008). Λαμβάνοντας υπόψη το γενικό προφίλ της ασφάλειας που συνδέεται με την πρόσληψη βιταμίνης C, ιδιαίτερα στα πλαίσια του γενικού εύρους της κατανάλωσής της (π.χ. ανεκτό ανώτερο επίπεδο πρόσληψης της βιταμίνης C <2000mg σε ενήλικες, σύμφωνα με το Συμβούλιο Τροφίμων και της Διατροφής και το Ινστιτούτο

Ιατρικής) (Hathcock et al, 2005), η βιταμίνη C μπορεί να αποτελεί μια πολύ χρήσιμη επιλογή για την πρόληψη της ουρικής αρθρίτιδας (Choi, 2010).

Εικόνα 27: Πυραμίδα υγιεινής διατροφής για την ουρική αρθρίτιδα



Στην πυραμίδα αναφέρεται η σχέση ανάμεσα στην διατροφή και τον κίνδυνο της ουρικής αρθρίτιδας. Τα ανοδικά βέλη υποδηλώνουν τον αυξημένο κίνδυνο της ουρικής αρθρίτιδας, ενώ αντιθέτως τα καθοδικά τον μειωμένο κίνδυνο. Τα οριζόντια βέλη παρουσιάζουν την απουσία επίδρασης, ενώ αυτά με την διακεκομμένη γραμμή την πιθανή επίδραση του τροφίμου χωρίς ωστόσο ενδεχόμενες εξελίξεις στην ουρική αρθρίτιδα (Προσαρμογή από Willett et Stampfer, 2003).

7.2 Συμβουλές Αντιμετώπισης Ουρικής Αρθρίτιδας

Σύμφωνα με τη Βρετανική Κοινότητα Ρευματολογίας οι συστάσεις για την διατροφική αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας αποτελούν η διατροφική αντιμετώπιση, η κατανάλωση αλκοόλ, η πρόσληψη υγρών και τα βότανα (Kelsey et al, 2007). Στη συνέχεια ακολουθεί ανάλυση των συστάσεων με την ταυτόχρονη παρουσίαση πινάκων με σύντομες συμβουλές, καθώς και την κατηγοριοποίηση τους σε Α, Β και C, με Α από μια τουλάχιστον τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη ή μετανάλυση τέτοιου είδους μελετών, Β από τουλάχιστον μια καλά ελεγχόμενη μελέτη χωρίς τυχαιοποίηση ή ένα καλόσχεδιασμένο πειραματικό σχέδιο ή από περιγραφική μελέτη (π.χ. συγκριτική μελέτη ή μελέτη περίπτωσης) και C για τις εμπειρικές συμβουλές επαγγελματιών υγείας.

7.2.1 Διατροφική Αντιμετώπιση

Ο έλεγχος της ουρικής αρθρίτιδας και της υπερουριχαιμίας μέσω του περιορισμού των πουρινών από τη διατροφή είχε εγκαταλειφθεί σε μεγάλο βαθμό μετά από την εισαγωγή αποτελεσματικών φαρμάκων που μείωναν τα επίπεδα του στο αίμα, των ουρικοζουρικών φαρμάκων και της αλλοπουρινόλης το 1950 και 1960 αντίστοιχα (Talbot et al, 1951; Rundles et al, 1963). Η αλλοπουρινόλη μάλιστα φάνηκε να έχει καλύτερα αποτελέσματα από ότι ο διαιτητικός περιορισμός στη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα (Gonzalez et al, 1989). Η εμπειρία μετά από χρόνια κλινικής παρατήρησης και πρακτικής αποδεικνύει ότι η συγκέντρωση του ουρικού οξέος μπορεί να διατηρηθεί σε κανονικά επίπεδα με θεραπεία με αλλοπουρινόλη σε πολλούς ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα χωρίς διατροφική παρέμβαση. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με την εμπειρία των εμπειρογνομόνων που προέρχεται από την εκτεταμένη κλινική εμπειρία πάνω σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα στην τριτοβάθμια φροντίδα, φαίνεται ότι ορισμένος περιορισμός των πουρινών από τη διατροφή είναι χρήσιμος για τον έλεγχο της ουρικής αρθρίτιδας σε πολλούς ασθενείς και ιδιαίτερα σε αυτούς με νεφρική ανεπάρκεια και σε αυτούς με πολύ υψηλή πρόσληψη πουρινών (Wyngaarden et Kelley, 1973; Emmerson, 1996).

Μια δίαιτα χαμηλή σε πουρίνες μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος 10-15%, κάτι που βοηθάει στην μείωση του κινδύνου για νέα εμφάνιση οξέος επεισοδίου ουρικής αρθρίτιδας (Ross et al 2000, Gibson et al, 1983). Δυστυχώς όμως αυτή η δίαιτα είναι δυσάρεστη στην εφαρμογή της και είναι δύσκολο να συμβαδίζει με μια διατροφή για απώλεια βάρους. Η απόλυτη περιεκτικότητα των διαφόρων τροφίμων σε πουρίνες είναι

λιγότερο σημαντικό από το ποσό που καταναλώνεται τακτικά. Η κατά προσέγγιση περιεκτικότητα πουρινών στα διάφορα τρόφιμα περιλαμβάνεται σε ενημερωτικά δελτία για την ουρική αρθρίτιδα που είναι διαθέσιμα για ασθενείς και επαγγελματίες υγείας. Στην πράξη, για να επιτευχθεί πρόσληψη πουρινών της τάξεως των 200mg ημερησίως, θα πρέπει να αποφεύγονται τρόφιμα που είναι πολύ πλούσια σε πουρίνες όπως τα οστρακοειδή, τα εντόσθια, οι σαρδέλες και να μετριαστεί η πρόσληψη των τροφίμων που έχουν σχετικά υψηλή περιεκτικότητα σε πουρίνες όπως το κόκκινο κρέας και το κυνήγι. Λαχανικά και όσπρια όπως τα μανιτάρια, τα σπαράγγια, το κουνουπίδι, το σπανάκι, οι φακές και η σόγια είναι επίσης πλούσια σε πουρίνες παρόλα αυτά πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι οι χορτοφαγικές δίαιτες που είναι πλούσιες σε πουρίνες σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος ορού (Yamakita et al, 2000) και έχουν μικρότερες πιθανότητες να οδηγήσουν σε ουρική αρθρίτιδα σε σχέση με δίαιτες που είναι υψηλής περιεκτικότητας σε πουρίνες και περιέχουν οστρακοειδή εντόσθια και κρέας (Choi et al, 2004). Αυτό πιθανό να συμβαίνει επειδή η διαθεσιμότητα των πουρινών στα διάφορα τρόφιμα είναι μεταβλητή και επιπλέον εξαρτάται από το ενεργειακό τους περιεχόμενο και από το βαθμό που υδρολύονται οι πουρίνες που περιέχονται στα τρόφιμα στο έντερο (Zollner et Griebisch, 1974). Η ενδογενής παραγωγή πουρινών φάνηκε να αυξάνεται σε ασθενείς η οποίοι κατανάλωναν μια δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνη (Bien et al, 1953). Γενικά υπάρχει η σύσταση να μειωθεί η πρόσληψη πρωτεΐνης στα 70gr την ημέρα, αν και ο περιορισμός της έχει μικρό όφελος συγκριτικά με τον περιορισμό των πουρινών.

Παραδόξως, δίαιτες πλούσιες σε πουρίνες μπορεί να συνδέονται με αυξημένη απέκκριση ουρικού οξέος και μείωση των επιπέδων του στο πλάσμα. Αυτό ισχύει ιδίως σε δίαιτες που περιέχουν πρωτεΐνες γάλακτος και σόγιας (Garrel et al, 1991; Matzkies et al, 1980). Ένα ακόμα τρόφιμο φυτικής προέλευσης που δεν αναφέρθηκε καθόλου η επίδραση του στα επίπεδα του ουρικού είναι η σόγια. Οι μελέτες που έχουν γίνει με βάση το συγκεκριμένο θέμα είναι λίγες, ωστόσο, τα συμπεράσματα που βγαίνουν είναι ιδιαίτερα ενδιαφέροντα. Μια έρευνα που δημοσιεύθηκε από την εφημερίδα του Αμερικάνικου Κολλεγίου Διατροφής αναφέρει ότι όταν σε 178 υγιή νεογέννητα μωρά δόθηκε γάλα σόγιας, τα επίπεδα του ουρικού οξέος τους ήταν μειωμένα σε σύγκριση με όλα τα υπόλοιπα είδη γάλακτος, ακόμα και το ανθρώπινο (Kuchan et al, 2000). Παρόλα αυτά, το αποτέλεσμα μπορεί να εξηγηθεί πολύ απλά από τα όσα προαναφέρθηκαν για τη σημασία του είδους της πουρίνης που περιέχει το κάθε τρόφιμο. Το γάλα σόγιας περιέχει σχεδόν αποκλειστικά πουρινικά νουκλεοτίδια RNA, η περιεκτικότητά του είναι συγκεκριμένα 310 mgr ανά λίτρο (συγκριτικά πολύ υψηλότερο από το ανθρώπινο γάλα που είναι 68 με 72

mgr ανά λίτρο) (Garrel et al, 1991; Lasekan et al, 1999; Brule et al, 1992; Pickering et al, 1998).

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι δίαιτες οι οποίες περιελάμβαναν έστω μια μερίδα γιαούρτι κάθε δεύτερη μέρα συσχετίστηκαν με σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος (Choi et al, 2005). Επιπλέον, η κατανάλωση γιαουρτιού χαμηλών λιπαρών ή κατανάλωση 480ml αποβουτυρωμένου γάλακτος ημερησίως συνδέεται με σημαντική μείωση της εμφάνισης της ουρικής αρθρίτιδας (Matzkies et al, 1980). Άλλα τρόφιμα που ίσως έχουν ευεργετική δράση και βοηθούν στην πρόληψη ή την θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας είναι τα κεράσια, το κριθάρι, το μηλόξυδο, πηκτίνη μήλου και σπόροι σέλινου. Τα αποδεικτικά στοιχεία ωστόσο των ερευνών ήταν ελλιπή για υποστηρίξουν τα ευρήματα τους. Ωστόσο, τα κεράσια ωμά στα γλυκά ή σε χυμό φαίνεται να έχουν την δυνατότητα μείωσης του ουρικού οξέος. Η ποσότητα είναι ακαθόριστη αλλά πιθανό να είναι στα 250gr την ημέρα (Jacob et al, 2005; Blau, 1950)..

Επίσης, υπάρχει μια ισχυρή σύνδεση ανάμεσα στην υπερουριχαιμία και την ουρική αρθρίτιδα και του σακχαρώδη διαβήτη, του μεταβολικού συνδρόμου και της αντίστασης στην ινσουλίνη (Facchini et al, 1991). Αυτό δείχνει ότι η ουρική αρθρίτιδα αποτελεί ένα μεσολαβητή για την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Culleton et al, 1999; Puig et Ruilope, 1999; Rosell et al, 1999; Messerli et al, 1980). Σε μια μελέτη παρατήρησης που έγινε σε εργάτες της νότιου Αφρικής βρέθηκε ότι δίαιτα με περιορισμό των θερμίδων στις 1600Kcal ημερησίως και με σχετικά υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη μείωσε τα επίπεδα του ουρικού οξέος και την συχνότητα εμφάνισης επιθέσεων ουρικής αρθρίτιδας. Οι επεξεργασμένοι υδατάνθρακες είχαν αντικατασταθεί με σύνθετους και τα κορεσμένα λίπη με μονοακόρεστα και πολυακόρεστα (Vuksan et al, 2000). Άλλες μελέτες που αφορούσαν την μείωση του βάρους και την πρόσληψη φυτικών ινών υπογραμμίζουν την δυνατότητα να επωφεληθεί τόσο σε ουρική αρθρίτιδα όσο και σε ασθενείς με καρδιαγγειακά.(Jordan et al, 2007).

(Πίνακας 11) Συστάσεις για την διατροφική αντιμετώπιση

(πληθυσμός στόχος όλοι οι διαγνωσμένοι πάσχοντες από ουρική αρθρίτιδα)

Αποβουτυρωμένο γάλα ή χαμηλών λιπαρών γιαούρτι	Κατηγοριοποίηση Β
Προτίμηση σόγιας και φυτικών πηγών πρωτεΐνης	Κατηγοριοποίηση Β
Προτιμήστε κεράσια σαν φρούτα νωπά ή διατηρημένα	Κατηγοριοποίηση Β
Περιορισμός της πρόσληψης τροφίμων πλούσιων σε πουρίνη <200mg ημερησίως	Κατηγοριοποίηση Β
Αποφυγή της κατανάλωσης συκωτιού, νεφρών, οστρακοειδών και εκχυλίσματα μαγιάς	Κατηγοριοποίηση Β
Περιορισμός της συνολικής πρόσληψης πρωτεϊνών	Κατηγοριοποίηση C
Μείωση της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος	Κατηγοριοποίηση Β

7.2.2 Πρόσληψη Υγρών

Δεν έχουν γίνει ακόμα μελέτες που να μπορούν να προσδιορίσουν αν η υψηλή κατανάλωση υγρών μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη της ίδιας της ουρικής αρθρίτιδας. Ωστόσο, ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και ιστορικό νεφρολιθίασης συνίσταται να πίνουν επαρκή ποσότητα υγρών ικανή για την εξασφάλιση τουλάχιστον δυο λίτρων ούρων ανά ημέρα μειώνοντας τον κίνδυνο για σχηματισμό λίθων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο κίνδυνος επαναλαμβανόμενης λιθίασης μπορεί να μειωθεί κατά 50% μετά από μια πενταετή τυχαιοποιημένη, προοπτική μελέτη παρατήρησης των ασθενών με ένα πρώτο επεισόδιο λιθίασης ασβεστίου. Ωστόσο, δεν υπάρχουν παρόμοια στοιχεία, διαθέσιμα για την παραγωγή ουρολίθων σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα (Borghì et al, 1996). Οι περισσότεροι λίθοι σε πάσχοντες από ουρική αρθρίτιδα αποτελούνται αποκλειστικά από ουρικό οξύ. Όμως, το οξύ μπορεί να είναι αναμειγμένο με οξαλικό και φωσφορικό ασβέστιο που εμφανίζονται εξίσου συχνά, ενώ έχει σημειώσει αύξηση και στους λίθους οξαλικού ασβεστίου σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα (Coe & Kavalach, 1973).

Νερό, χυμοί φρούτων, γάλα, κολοκύθες χωρίς ζάχαρη, λικέρ, τσάι και καφέ είναι όλα κατάλληλα. Παρά την ήπια διούρηση που συνδέεται με την καφεΐνη και της

θεοβρωμίνης που περιέχουν τα αναψυκτικά, η αφυδάτωση δεν αποτελεί πρόβλημα, ενώ πόση πέντε ή και περισσότερων φλιτζανιών καφέ έχει αποδειχθεί ότι έχουν μικρή αλλά σημαντική ουρικοζουρική επίδραση (Kiyohara et al, 1999). Η αλκαλοποίηση των ούρων έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε διάλυση των ουρολίων σε διάστημα τεσσάρων έως έξι μηνών (Atsmon et al, 1959, Heise & Muller, 1966). Η συντήρηση του pH των ούρων μπορεί να διατηρηθεί από 6 έως 6,5 με την βοήθεια του ανθρακικού και του κιτρικού νατρίου. Πιο πρόσφατες μελέτες παρατήρησης έχουν αναφέρει καλύτερη συντήρηση του pH των ούρων και διαγραφή του σχηματισμού λίθων σε περισσότερό από το 90% μιας μικρής ομάδας 18 ασθενών που λάμβαναν κιτρικό κάλιο (30-80 mEq/d). Ωστόσο, η εμπειρία από κλινικές που ειδικεύονται στους νεφρούς υποστηρίζει ότι η συμμόρφωση με όλες τις αγωγές αλκαλοποίησης είναι αρκετά κακή λόγω του ότι είναι ιδιαίτερα δυσάρεστη. Ως εκ τούτου, συνίσταται ότι η προσέγγιση αυτή θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε επαναλαμβανόμενους σχηματισμούς λίθων, όπου οι κίνδυνοι του σχηματισμού τους είναι ιδιαίτερα υψηλοί (Wyngaarden & Kelley, 1973).

(Πίνακας 12) Συστάσεις για την πρόσληψη υγρών

(πληθυσμός στόχος όλοι οι πάσχοντες από ουρική αρθρίτιδα και με ιστορικό νεφρολιθίασης και χολολιθίασης)	
Πόση τουλάχιστον δυο λίτρων νερού ημερησίως	Κατηγοριοποίηση B
Πρόταση για αλκαλοποίηση των ούρων με χρήση κιτρικού καλίου (60mEq/d) με την μορφή λίθων	Κατηγοριοποίηση B
Αποφυγή αφυδάτωσης	Κατηγοριοποίηση C

7.2.3 Κατανάλωση Αλκοόλ

Πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία από μελέτη που διεξήχθη με πληθυσμό 50.000 ανδρών, επαγγελματιών υγείας και διήρκησε για πάνω από 12 χρόνια, επιβεβαίωσε ότι η μακροχρόνια αντίληψη ότι η κατανάλωση οινοπνεύματος αποτελεί έναν σημαντικό κίνδυνο για την ανάπτυξη της ουρικής αρθρίτιδας. Σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που ήταν εγκρατής, ο σχετικός κίνδυνος για την ανάπτυξη της ουρικής αρθρίτιδας αυξήθηκε από 1,32 για εκείνους που κατανάλωναν 10 έως 14,9 gr ανά ημέρα σε 2,53, για εκείνους που έπαιρναν 50 gr ανά ημέρα ή περισσότερο. Ένα κουτάκι μύρας 340,19 gr. ανά ημέρα συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο (RR 1,49) από ένα σφηνάκι οινοπνευματωδών ποτών (44ml) (RR 1,15), παρά την χαμηλή περιεκτικότητα σε αιθανόλη. Η τακτική κατανάλωση δυο ποτηριών κρασιού δεν συσχετίστηκε με σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας. Ο κίνδυνος εξαιτίας της μύρας μπορεί να είναι σημαντικότερος, καθώς μερικές περιέχουν πουρίνες. Επιπλέον, συνήθως άτομα που καταναλώνουν οινοπνευματώδη είναι υπέρβαρα (Eastmond et al, 1995, Gibson et al, 1984).

Η αιθανόλη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο πλάσμα τόσο με την ενίσχυση της παραγωγής του ουρικού οξέος όσο και με την μείωση της νεφρικής κάθαρσης. Οξική μετατροπή σε ακέτυλο-συνένζυμο-A στον μεταβολισμό της αιθανόλης οδηγεί σε υποβάθμιση των νουκλεοτιδίων αδενίνης, καθώς και ταχεία παραγωγή του ουρικού οξέος ενώ το γαλακτικό οξύ που παράγεται αναστέλλει την κλασματική εκκαθάριση του ουρικού οξέος (Faller & Fox, 1982, Lieber et al, 1962). Κάθε υψηλή κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί σε αφυδάτωση και κέτωση, η οποία προκαλεί μια άνοδο στα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό μειώνοντας την νεφρική κάθαρση (Vanderberg et al, 1994). Η πείνα προκαλεί κέτωση, η οποία μπορεί να αποτελεί έναν επιπρόσθετο κίνδυνο για τους αλκοολικούς που συχνά τρώνε φτωχά αναπτύσσοντας ουρική αρθρίτιδα (Kaneko et al, 1991).

Ωστόσο, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες έρευνες σχετικά με τη μύρα χαμηλή σε αλκοόλ, αλλά μοιάζει λογικό να δημιουργηθεί η υπόθεση ότι ο κίνδυνος για ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα θα ήταν μικρότερος από ότι αν έπιναν μύρα με αλκοόλ. Επιπροσθέτως, το αλκοόλ μπορεί να επηρεάσει και την φαρμακευτική αγωγή των ασθενών (Ralston et al, 1988, Schlesinger, 2002).

(Πίνακας 13) Συστάσεις για την κατανάλωση οινοπνεύματος

_(πληθυσμός στόχος όλοι οι πάσχοντες από ουρική αρθρίτιδα με αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ)	
Περιορισμός της κατανάλωσης αλκοόλ σε λιγότερο από 21 ομάδες ανά εβδομάδα για άνδρες και 14 αντίστοιχα για γυναίκες	Κατηγοριοποίηση B
Δύο ποτήρια κρασιού των 125 ml ανά ημέρα θεωρούνται ασφαλή ποσότητα	Κατηγοριοποίηση B
Δυο ποτήρια μικρού μεγέθους 25 ml από αλκοολούχα ποτά είναι πιο ασφαλή από μερικές μπύρες	Κατηγοριοποίηση B
Καλύτερα να αποφεύγεται η μύρα και τα εμπλουτισμένα κρασιά	Κατηγοριοποίηση C
Τουλάχιστον τρεις ημέρες ελεύθερες από αλκοόλ μέσα στην εβδομάδα	Κατηγοριοποίηση C

7.2.4 Χρήση Βοτάνων

Μια σειρά από διορθωτικά μέτρα για την ουρική αρθρίτιδα έχουν προταθεί επανειλημμένα. Προς το παρόν δεν υπάρχουν αποδεκτά κλινικά στοιχεία που να δείχνουν ότι οποιοδήποτε από αυτά είναι αποτελεσματικά και ασφαλή. Οι ευρωπαίοι προτείνουν το κριθάρι, σπόρους σέλινου, κόκκινο τριφύλλι, φύλλα τσουκνίδας και τον ελλέβορο. Υπάρχουν επίσης αναφορές από την Άπω Ανατολή που προτείνουν διάφορα αποτελεσματικά κινέζικα βότανα (Danggui-Nian-Tong-Tang, εκχυλίσματα δάφνης) και από τη Βόρεια Αμερική θεραπείες ιθαγενών πληθυσμών (quercetin και Larix εκχυλίσματα). Υπάρχει επίσης η άποψη ότι το οξαλικό οξύ (π.χ. από τον μαϊντανό) μπορεί να επιδεινώσει την ουρική αρθρίτιδα. Συχνά προωθούνται θεραπευτικά φυτικά προϊόντα που περιλαμβάνουν το σκόρδο, την σκόνη αγκινάρας, κουρκούμη, γαϊδουράγκαθο γάλα και σαπωνίνες γιούκα ή συνδυασμός αυτών. Η αξία της αποτελεσματικότητας αυτών των φυτικών προϊόντων ήταν σε μεγάλο βαθμό περιστασιακή, αν και ορισμένα πειράματα έχουν γίνει και έδειξαν για παράδειγμα ότι ορισμένα φυτικά εκχυλίσματα βρέθηκαν να αναστέλλουν την οξειδάση της ξανθίνης. Οι γιατροί πρέπει να γνωρίζουν ότι πολλοί ασθενείς υποβάλλονται σε προσωπικές μελέτες των βότανων. Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να συμβουλευονται τον γιατρό τους πριν το κάνουν ώστε να αποκλειστεί η δυνατότητα όλων των γνωστών αλληλεπιδράσεων με τα συνταγογραφούμενα φάρμακα που μπορεί να λαμβάνουν (π.χ. το σκόρδο ενισχύει την αντιπηκτική επίδραση της

βαρφαρίνης ή η κερκετίνη αυξάνει την βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης (Choi et al, 2004, Sunter, 1991).

(Πίνακας 14) Συστάσεις για τη χρήση βοτάνων

(πληθυσμός στόχος όλοι οι ασθενείς επιρρεπείς στην πάθηση της ουρικής αρθρίτιδας)

Προσωπικές δοκιμές βοτάνων δε θα πρέπει να πραγματοποιούνται χωρίς την ιατρική γνωμάτευση

Κατηγοριοποίηση Β

(Πίνακας 15) Κίνδυνος του τρόπου ζωής για ουρική αρθρίτιδα και υπερουριχαιμία

Κατηγορίες Παραγόντων κινδύνου	Παράγοντες Κινδύνου	Κίνδυνος για υπερουριχαιμία	Κίνδυνος για ουρική αρθρίτιδα
Πάχος (Choi et al, 2005; Williams, 2008; Roubenoff et al, 1991)	Δείκτης μάζας σώματος	↑	↑
	Λόγος μέσης ισχύων	↑	↑
	Πρόσληψη βάρους	↓	↓
	Απώλεια βάρους	↓	↓
Τρόφιμα πλούσια σε πουρίνες (Choi et al, 2004; Choi et al, 2005)	Κρέας	↑	↑
	Θαλασσινά	↑	↑
	Όσπρια και λαχανικά πλούσια σε πουρίνες		↔
Αλκοόλ (Choi et al, 2004; Choi et Curhan, 2004)	Αλκοόλ	↑	↑
Φρουκτόζη Gao et al, 2007; Choi et al. 2008; Choi et Curhan, 2008; Nguyen et al, 2009)	Φρουκτόζη	↑	↑
	Αναψυκτικά	↑	↑
	Γλυκά φρούτα /χυμοί φρούτων	↑	↑

Κατηγορίες Παραγόντων κινδύνου	Παράγοντες Κινδύνου	Κίνδυνος για υπερουριχαιμία	Κίνδυνος για ουρική αρθρίτιδα
Κατανάλωση καφέ (Choi et al, 2007; Choi et Curhan, 2007)	Καφέ με και χωρίς καφεΐνη	↓	↓
Γαλακτοκομικά προϊόντα (Choi et al, 2004; Choi et al, 2005)	Γαλακτοκομικά με χαμηλά λιπαρά	↓	↓
	Πλήρη γαλακτοκομικά		↔
Συμπληρώματα διατροφής (Huang et al, 2005; Choi et al, 2009; Stein et al, 1976; Berger et al 1977; Mitch et al, 1981)	Συμπληρώματα βιταμίνης C	↓	↓

7.3 Διεθνείς Κλινικές Μελέτες ESCISIT

Ο στόχος της μελέτης PART I ήταν να εκτιμηθεί η συσχέτιση της διαχείρισης της χρόνιας ουρικής αρθρίτιδας στην πρωτοβάθμια φροντίδα στο Ηνωμένο Βασίλειο με τις συστάσεις για την ουρική αρθρίτιδα του Ευρωπαϊκού Συνδέσμου ενάντια στις ρευματοπάθειες (EULAR). Ένα ερωτηματολόγιο στάλθηκε ταχυδρομικά σε όλους τους ενήλικες ηλικίας >30. Οι ασθενείς με πιθανή ουρική αρθρίτιδα παρακολούθηθηκαν για την κλινική εκτίμηση, κατά την οποία η διάγνωση αυτή επαληθεύτηκε κλινικά. Οι πτυχές της διαχείρισης της χρόνιας ουρικής αρθρίτιδας, συμπεριλάμβανε την παροχή συμβουλών για την αλλαγή του τρόπου ζωής, την χρήση θεραπείας μείωσης του ουρικού οξέος, συμπεριλαμβανοντας και την τιτλοποίηση της δόσης ανάλογα με τα επίπεδα του ουρικού οξύ στον ορό, την προφύλαξη από τις οξείες επιθέσεις και την διακοπή των διουρητικών τα οποία αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τις συστάσεις EULAR. Από τα 4.249 (32%) άτομα που επέστρεψαν τα συμπληρωμένα ερωτηματολόγια, οι 488 ανέφεραν ουρική αρθρίτιδα ή οξείες επιθέσεις και κλήθηκαν για την κλινική αξιολόγηση. Έτσι διαπιστώθηκαν 164 κλινικά επιβεβαιωμένα κρούσματα ουρικής αρθρίτιδας από ένα σύνολο συμμετεχόντων των 359 ατόμων. Σε αυτούς τους 164 που έγιναν πλέον αποδεκτοί να συμμετέχουν στην έρευνα έγινε φανερό ότι στους 59 (41%) είχε γίνει συμβουλευτική για την κατανάλωση

αλκοόλ, στους 36 (25%) για την απώλεια του βάρους και στους 42 (29%) για την διατροφή (Roddy et al, 2007).

Η αλλοπουρινόλη αποτέλεσε η μόνη θεραπεία μείωσης του ουρικού οξέος που χρησιμοποιήθηκε και χορηγούταν στους 44 (30%), από τους οποίους οι 31 (70%) προσλάμβαναν ημερησίως ποσότητα 300 mg. Η μέση τιμή των επιπέδων του ουρικού οξέος ήταν χαμηλότερη στους χρήστες της αλλοπουρινόλης σε σχέση με τους μη χρήστες (318 έναντι 434 mmol / lt) και πιο σπάνια >360 mmol / lt στους χρήστες (23% έναντι 75%). Οκτώ ασθενείς είχαν ξεκινήσει την αλλοπουρινόλη πρόσφατα, ενώ δύο από αυτούς έπαιρναν προφυλακτικά την κολχικίνη ή μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Από τους 25 ασθενείς με προκαλούμενη ουρική αρθρίτιδα από διουρητικά οι 16 (64%) εξακολουθούσαν να παίρνουν ένα διουρητικό. Η θεραπεία της χρόνιας ουρικής αρθρίτιδας είναι συχνά ανεπαρκής και με πολύ φτωχά αποτελέσματα με τις EULAR συστάσεις. Οι συμβουλές για τον τρόπο ζωής σπάνια προτείνονται και η αλλοπουρινόλη περιορίζεται σε μια μειονότητα του πληθυσμού δείγματος. Η επίμονη υπερουριχαιμία συχνά εμφανίζεται στους μη χρήστες της αλλοπουρινόλης, αλλά και στους χρήστες της αλλοπουρινόλης, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι δόσεις >300 mg είναι συχνά απαραίτητες (Roddy et al, 2007).

Από την άλλη, ο στόχος της μελέτης PART II ήταν να αναπτυχθούν τεκμηριωμένες συστάσεις για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας. Η πολυεπιστημονική ομάδα της ανάπτυξης των κατευθυντήριων γραμμών περιλάμβανε 19 ρευματολόγους και έναν εμπειρογνώμονα ιατρικής. Δημιουργήθηκαν Βασικές προτάσεις σχετικά με τη διαχείριση χρησιμοποιώντας την προσέγγιση των Δελφών (τεχνική). Ερευνητικά δεδομένα αναζητήθηκαν συστηματικά για κάθε πρόταση. Όπου γινόταν υπολογίστηκε, το μέγεθος της επίδρασης (ES), αριθμός που απαιτείται για την θεραπεία, ο σχετικός κίνδυνος, το odds ratio και η σταδιακή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων ταξινομήθηκαν σε κατηγορίες ανάλογα με το επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων. Η δύναμη της σύστασης (SOR) αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας οπτική αναλογική και τακτική κλίμακα EULAR. Έτσι προέκυψαν 12 προτάσεις-κλειδιά μετά από τρεις επαφές (γύρους). Οι προτάσεις περιελάμβαναν τόσο μη φαρμακολογικές όσο και φαρμακολογικές θεραπείες και απευθύνονταν στον συμπτωματικό έλεγχο της οξείας ουρικής αρθρίτιδας, στις θεραπείες μείωσης του ουρικού οξέος και την προφύλαξη από τις οξείες επιθέσεις. Τονίστηκε η σημασία της εκπαίδευσης των ασθενών, η τροποποίηση του αρνητικού τρόπου ζωής (απώλεια βάρους αν είναι παχύσαρκοι, μειωμένη κατανάλωση αλκοόλ, δίαιτα χαμηλή σε πουρίνες) και η θεραπεία της

σχετιζόμενης συννοσηρότητας και των παραγόντων κινδύνου. Προτείνεται η λήψη φαρμάκων από το στόμα για τις οξείες επιθέσεις όπως ΜΣΑΦ, κολχικίνη (ES = 0.87), ή η αναρρόφηση από την άρθρωση και έγχυση κορτικοστεροειδών. Θεραπείες μείωσης του ουρικού οξέος προτείνονται μόνο σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες οξείες επιθέσεις, αρθροπάθειες, τόφους ή ακτινολογικές αλλοιώσεις που προέρχονται από την ουρική αρθρίτιδα (Zhang et al, 2006)

Η αλλοπουρινόλη επιβεβαιώθηκε ως αποτελεσματική θεραπεία μείωσης του ουρικού οξέος αλλά μόνο όταν χρησιμοποιείται για μεγάλο χρονικό διάστημα (ES = 1,39). Αν η αλλοπουρινόλη εμφανίσει σημεία τοξικότητας, άλλες επιλογές περιλαμβάνουν τους αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης, αλλοπουρινόλη απευαισθητοποίησης, ή ουρικοζουρικά. Το ουρικοζουρικό benzbromarone είναι πιο αποτελεσματικό από την αλλοπουρινόλη (ES = 1,50) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, αλλά μπορεί να είναι ηπατοτοξική. Όταν η ουρική αρθρίτιδα σχετίζεται με τη χρήση διουρητικών, το διουρητικό πρέπει να διακόπτεται αν είναι δυνατόν. Για την προφύλαξη από τις οξείες επιθέσεις συνιστάται η λήψη είτε κολχικίνη 0,5 - 1 mg ημερησίως ή λήψη μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φάρμακων ΜΣΑΦ (με gastroprotection εάν ενδείκνυται). Συμπερασματικά αναπτύχθηκαν 12 βασικές συστάσεις για τη διαχείριση της ουρικής αρθρίτιδας, χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό από στοιχεία που είχαν προκύψει από έρευνες και την ομοφωνία των εμπειρογνομόνων (Zhang et al, 2006)

7.4 Μελέτες Διατροφικής Παρέμβασης

Με βάση τις συστάσεις που είναι διεθνώς αποδεκτές για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας και γνωρίζοντας πάντα τα παράλληλα προβλήματα που μπορεί να αντιμετωπίζει ένας τέτοιος ασθενής, το 2000 διεξήχθη μια έρευνα από τους Dessen, Shipton, Stanwix, Joffe και Ramokgadi. Το θέμα της μελέτης ήταν τα θετικά αποτελέσματα που μπορεί να δημιουργηθούν μέσω ενός σχετικού περιορισμού θερμίδων και υδατανθράκων, αυξημένης πρόσληψης πρωτεϊνών και μειωμένου κορεσμένου λίπους, στα επίπεδα του ουρικού οξέος και των λιποπρωτεϊνών στον ορό του αίματος σε άτομα που έπασχαν από ουρική αρθρίτιδα. Ο πληθυσμός της έρευνας ήταν αρκετά μικρός, καθώς αποτελείτο μόνο από δεκατρείς πάσχοντες οξείας διαλείπουσας ουρικής αρθρίτιδας. Ωστόσο, τα κριτήρια με τα οποία επιλέχθηκαν οι συμμετέχοντες ήταν οι βιοχημικές

ενδείξεις διαβήτη, υποθυροειδισμού, νεφρικής ανεπάρκειας, κατανάλωσης αλκοόλ άνω των 25gr την ημέρα, η ημερίσια προσλαμβανόμενη ποσότητα υδατανθράκων και κορεσμένων λιπών στο σύνηθες ημερήσιο σιτηρεσίο, καθώς και το ιατρικό τους ιστορικό. Οι ασθενείς που είχαν λιγότερο από δυο οξείες επιθέσεις ουρικής αρθρίτιδας κατά την διάρκεια των τελευταίων τεσσάρων μηνών ή δεν μπορούσαν να θυμηθούν με ακρίβεια τον αριθμό των επιθέσεων τους τελευταίους τέσσερις μήνες, αποκλείονταν λόγω μη ολοκληρωμένων στοιχείων. Οι συμμετέχοντες δεν είχαν ιστορικό τόφων και νεφρολιθίασης, ενώ δεν έγιναν έρευνες υπερπαραγωγής ή υπερέκκρισης ουρικού οξέος. Οι οξείες κρίσεις των ασθενών αντιμετωπιζόνταν με θεραπεία νατριούχου δικλοφενάκης, ενώ μόνο τρεις λαμβάναν φάρμακα όπως εναλαπρίλη, βεραπαμίλη, ατενολόλη και λισινοπρίλη. Κανένας από τους συμμετέχοντες δεν λάμβανε παράγοντες μείωσης του ουρικού οξέος, ούτε συμμετείχε σε αθλητικές δραστηριότητες. Όσο αναφορά τις αιμοληψίες που έγιναν είχαν σαν στόχο τον υπολογισμό του ουρικού οξέος πλάσματος, την ολική χοληστερόλη, την HDL-χοληστερόλη, τα τριγυκερίδια και την LDL-χοληστερόλη. (Dessein et al, 2000).

Όσον αφορά τη διατροφική παρέμβαση, το διαιτολόγιο που σχεδιάστηκε για τους συμμετέχοντες περιελάμβανε 1600 θερμίδες ημερησίως, το 40% των οποίων προερχόταν από υδατάνθρακες, το 30% από πρωτεΐνη και το 30% από λίπος. Κάθε γεύμα που κατανάλωναν μέσα στην ημέρα είχε τα ίδια ποσοστά μακροθρεπτικών συστατικών. Στους δεκατέσσερις ασθενείς που συμμετείχαν τελικά είχε προταθεί να καταναλώνουν τρία έως πέντε γεύματα μέσα στην ημέρα, αντικαθιστώντας τους επεξεργασμένους υδατάνθρακες με σύνθετους και τα κορεσμένα λιπαρά οξέα με μονοακόρεστα (όπως αμύγδαλα, καρύδια, φιστίκια απλά και βουτύρου, ελαιόλαδο και μαργαρίνη ελαιόλαδου, έλαιο και μαργαρίνη από κανόλα και αβοκάντο). Επιπλέον, έπρεπε να καταναλώνουν πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μέσω των ψαριών τουλάχιστον τέσσερις φορές την εβδομάδα. Μετά την πρώτη αυτή συνάντηση οι ερευνητές επικοινωνήσαν ξανά με τους συμμετέχοντες μετά από 4, 10 και 16 εβδομάδες από την έναρξη. Σε κάθε επίσκεψη γινόταν καταγραφή των νέων επιθέσεων, αξιολόγηση της δίαιτας μέσω ανάκλησης εικοσιτετραώρου, καθώς και περαιτέρω συμβουλευτική. Η πρόσληψη οιοπνεύματος παρέμεινε περιορισμένη κατά την διάρκεια της έρευνας, ενώ δεν είχε συμπεριληφθεί μέσα στις αρχικές διατροφικές οδηγίες που δόθηκαν στους συμμετέχοντες. Τέλος, κατά την τελευταία επίσκεψη, οι ερευνητές υπολόγισαν τον ΔΜΣ σε κάθε ασθενή και έλαβαν δείγματα αίματος σε κατάσταση νηστείας για τον υπολογισμό των επιπέδων ουρικού οξέος και λιπιδίων στον ορό του αίματος. (Dessein et al, 2000).

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι οι δέκα από τους δεκατέσσερις ασθενείς κατανάλωναν 12.5 με 21.4 gr οινοπνεύματος ημερησίως, ενώ κανένας δεν κάπνιζε. Μόνο ένας είχε φυσιολογικό βάρος, έξι ήταν υπέρβαροι και έξι παχύσαρκοι. Με την πάροδο δεκαέξι εβδομάδων πλέον, δυο ανήκαν στην ομάδα του φυσιολογικού βάρους, επτά ήταν υπέρβαροι και τέσσερις παχύσαρκοι. Επιπλέον, τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό ήταν αυξημένα άνω των 0.51 mmol/l σε έντεκα ασθενείς κατά την έναρξη, ενώ στην συνέχεια μειώθηκαν σε όλους στους συμμετέχοντες παρότι μόνο οι οκτώ από τους δεκατέσσερις κατέληξαν στον τέλος της έρευνας να βρίσκονται μέσα στα επίπεδα του φυσιολογικού. Απώλεια βάρους και μείωση της συχνότητας εμφάνισης περιστατικών οξείας ουρικής αρθρίτιδας σημειώθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες εκτός από έναν. Ωστόσο, ακόμα και σε αυτόν παρατηρήθηκε μείωση του ουρικού οξέος, κατά 0.08 mmol/l, καθώς και λιπιδίων αίματος, ενώ οι οξείες επιθέσεις ουρικής αρθρίτιδας που είχε ήταν πλέον πιο σύντομες και λιγότερο σοβαρές. Αξιοσημείωτο στοιχείο αποτελεί ότι κατά την έναρξη της μελέτης όλοι είχαν αναφέρει μια επίθεση ουρικής αρθρίτιδας, σε αντίθεση με την τελική που μόνο τέσσερις ανέφεραν νέα επίθεση (Dessein et al, 2000).

Επίσης, επτά από τους συμμετέχοντες ήταν υπέρτασικοί, από τους οποίους τέσσερις δεν λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή και ανέφεραν ότι απέκτησαν φυσιολογική αρτηριακή πίεση στις δυο πρώτες εβδομάδες από τις συνολικές δεκαέξι που διήρκησε η μελέτη. Επιπροσθέτως, παρότι μόνο δυο ασθενείς ανέφεραν οικογενειακό ιστορικό πρόωρα εμφανιζόμενου καρδιαγγειακού νοσήματος, επτά βρέθηκε ότι είχαν αυξημένη ολική χοληστερόλη και LDL-χοληστερόλη ή και τα δύο ταυτόχρονα κατά την έναρξη. Αντιθέτως, μετά τις δεκαέξι εβδομάδες διατροφικής παρέμβασης μόνο ένα άτομο είχε ακόμα αυξημένες τιμές λιπιδίων. Αντίστοιχα και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ήταν αυξημένα σε εννέα άτομα κατά την έναρξη και μόνο σε τρία στην τελική αξιολόγηση μετά τις δεκαέξι εβδομάδες. Όσον αφορά τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης κατά την έναρξη ήταν κάτω από 1.2 mmol/l σε όλους τους ασθενείς, ενώ σε έξι από αυτούς κάτω και από την ποσότητα των 0.91 mmol/l. Ωστόσο, ακόμα και μετά την διατροφική παρέμβαση η μεταβολή στις τιμές της HDL παρέμεινε μηδαμινή. Τέλος, κατά την έναρξη της μελέτης, υπήρξε μια υψηλή συσχέτιση ανάμεσα στα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και υψηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης που μετά την διατροφική παρέμβαση εξαλείφθηκε. Η μεγάλη απώλεια βάρους συσχετίστηκε με μειωμένα και βελτιωμένα επίπεδα ουρικού οξέος στο πλάσμα, αν και η συσχέτιση δεν ήταν σημαντική. Το συμπέρασμα λοιπόν αυτής της μελέτης αποτελεί ότι η χαρακτηριστική αυτή διατροφική παρέμβαση προκάλεσε μείωση των μέσων τιμών ουρικού κατά 18% σε δεκατρείς πάσχοντες ουρικής αρθρίτιδας μετά από

το χρονικό διάστημα των τεσσάρων μηνών. Ταυτόχρονα, παρατηρήθηκε και 67% μείωση στην μηνιαία συχνότητα οξέων επιθέσεων ουρικής αρθρίτιδας (Dessein et al, 2000). Από την παραπάνω έρευνα είναι φανερό ότι μια δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες και κορεσμένα λίπη και υψηλή σε πρωτεΐνες οδηγεί σε αξιοσημείωτα αποτελέσματα μειώνοντας τη συχνότητα των οξέων κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας και βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ. Παρόλα αυτά, ο μικρός πληθυσμός της μελέτης δεν επιτρέπει τη δημιουργία συστάσεων σύμφωνων με τα αποτελέσματα της μελέτης, καθώς απαιτείται να γίνει περαιτέρω διερεύνηση του θέματος.

Οι περισσότερες έρευνες που έχουν γίνει μελετούν τις επιπτώσεις στα επίπεδα του ουρικού της κατανάλωσης προϊόντων ζωικής προέλευσης και οινοπνεύματος, αγνοώντας και παραμελώντας την επίδραση των λαχανικών και άλλων ειδών τροφής, κυρίως αυτών που είναι επίσης πλούσια πηγή πουρινών. Παρόλα αυτά, το 2003 διεξήχθη μια έρευνα στην Ευρώπη που ως στόχο είχε να μελετήσει την επίδραση τεσσάρων ειδών δίαιτας, μιας από τις οποίες ήταν και η χορτοφαγική, στα επίπεδα του ουρικού, στους παράγοντες κινδύνου από το ουρικό και στη σύνθεση των ουρόλιθων. Στην πρωτοφανή αυτή έρευνα συμμετείχαν εθελοντικά 10 υγιείς άνδρες ηλικίας 21 έως 32 ετών (μέσος όρος ηλικίας 28) με μέσο όρο βάρους και ύψους $78.9 \pm 11.7\text{kg}$ και $178.7 \pm 4.5\text{ cm}$. Οι συμμετέχοντες δεν είχαν ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας, πέτρες στα νεφρά ή άλλες νεφρικές διαταραχές, ενώ και στις εξετάσεις ούρων και αίματος που έκαναν βρέθηκαν φυσιολογικές τιμές pH, νιτρικών, πρωτεϊνών, γλυκόζης, κετονών, ουροχολινογόνου, χολερυθρίνης και λευκοκυττάρων. Τέλος, δε λάμβαναν καμία φαρμακευτική αγωγή αλλά ούτε και διατροφικά συμπληρώματα (Roswitha et Albrecht, 2003).

Οι συμμετέχοντες ακολούθησαν τέσσερα πλάνα διατροφής. Ξεκίνησαν τις πρώτες δεκατέσσερις μέρες ακολουθώντας μια ελεύθερη δίαιτα, όπου ωστόσο τους είχαν δοθεί σαφείς οδηγίες να αποφύγουν τρόφιμα πλούσια σε πουρίνες, όπως την κατανάλωση κρεάτων και θαλασσινών. Στη συνέχεια, ακολούθησαν τρεις φάσεις, τρία πλήρως διατροφικά ελεγχόμενα πλάνα, όπου η διάρκεια του καθενός ήταν πέντε ημέρες. Η επιλογή της διάρκειας της κάθε δίαιτας ήταν ακριβής, καθώς είναι γνωστό ότι για να γίνουν πλήρως εμφανή τα αποτελέσματα μιας διατροφής στις τιμές του ουρικού οξέος θα πρέπει να περάσουν τρεις ημέρες. Όσο για την αρχική δίαιτα, μια δεκατετραήμερη στέρηση πουρινών έγινε ώστε να φανούν ξεκάθαρα και δίχως παρεμβολές οι επιδράσεις της κάθε διατροφικής επιλογής στο ουρικό οξύ (Remer et Manz, 1994; Keiler et Hesse, 2000).

Τα τρία διατροφικά πρότυπα που ακολούθησαν αποτελούνται από :

Μια δίαιτα επηρεασμένη από τη δυτική διατροφή. Αντιπροσώπευε πλήρως τις διατροφικές συνήθειες της δυτικού τύπου διατροφής (Nutrition survey 2000, 2000). Χαρακτηριστικά, αυτού του τύπου το διαιτολόγιο είχε αυξημένες τιμές ενέργειας, οιοπνεύματος, πρωτεϊνικού περιεχομένου καθώς και πρόσληψης υγρών 1,5 lt την ημέρα (German, Austrian and Swiss Societies of Nutrition, 2000).

Μια ισορροπημένη παμφαγική δίαιτα. Στη δίαιτα αυτή οι περιεκτικότητες σε μακροθρεπτικά υπολογίστηκαν με βάση τις διατροφικές συστάσεις των ατόμων (German, Austrian and Swiss Societies of Nutrition, 2000). Οι δίαιτες που δόθηκαν ήταν ισοθερμιδικές με προσλαμβανόμενη ποσότητα υγρών 2,5 lt την ημέρα (Hesse et al, 2002).

Μια ωο-γαλακτοφυτοφαγική δίαιτα. Στη δίαιτα αυτή οι περιεκτικότητες σε μακροθρεπτικά υπολογίστηκαν με βάση τις διατροφικές συστάσεις των ατόμων (German, Austrian and Swiss Societies of Nutrition, 2000). Οι δίαιτες που δόθηκαν ήταν ισοθερμιδικές με προσλαμβανόμενη ποσότητα υγρών 2,5 lt την ημέρα και με παρόμοια ποσοστά μακροθρεπτικών με την παμφαγική δίαιτα (Hesse et al, 2002).

Στην παμφαγική και την ωο-γαλακτοφυτοφαγική δίαιτα, οι συμμετέχοντες λάμβαναν ίδια ποσότητα πουρινών για να υπάρξει σύγκριση ανάμεσα στην εμφάνιση κρυστάλλων ουρικού οξέος μέσω της αλλαγής της διαίτας (Wolfram et Colling, 1987). Όλα τα τρόφιμα και τα γεύματα ήταν ακριβώς ζυγισμένα, ενώ γινόταν πλήρης κατανάλωσή τους. Η συλλογή των δειγμάτων ούρων γινόταν καθημερινά (εβδομαδιαίως μόνο κατά την έναρξη, όπου οι συμμετέχοντες ακολουθούσαν ελεύθερη δίαιτα) ώστε να επιβεβαιωθεί ότι κάθε άτομο ακολουθούσε πιστά και σωστά τη δίαιτα. Οι μετρήσεις που γίνονταν καθημερινά ήταν ο όγκος ούρων, ποτενσιομέτρηση, η συγκέντρωση κρεατινίνης, χλωρίου, νάτριου, θείου, φωσφόρου, αμμωνίας και ουρικού οξέος (Roswitha et Albrecht, 2003).

Τα αποτελέσματα που βγήκαν από τη χαρακτηριστική αυτή μελέτη ήταν ότι κατά την πρώτη έρευνα που έγινε κατ' οίκον και ήταν ελεύθερη, όπως και κατά τη δυτικού τύπου, ήταν αυξημένη η εκκρινόμενη ποσότητα ουρικού οξέος μέσω των ούρων. Αντιθέτως, κατά την παμφαγική δίαιτα, η έκκριση ουρικού οξέος μειώθηκε κατά 1 mmol ανά ημέρα ή κατά 25% σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της διατροφής δυτικού τύπου. Τέλος, η χορτοφαγική εμφάνισε μείωση έκκρισης ουρικού οξέος 0,4 mmol ανά ημέρα ή 12% σε σύγκριση με την παμφαγική και 1,3 mmol ανά ημέρα ή 34% σε σύγκριση με τη δυτικού τύπου (Roswitha et Albrecht, 2003).

Επίσης, το pH ήταν στο κατώτερο φυσιολογικό κατά τη διάρκεια της κατ' οίκον και της δυτικού τύπου, ενώ εμφάνισε σημαντική αύξηση πάνω από το 6,5 την τελευταία

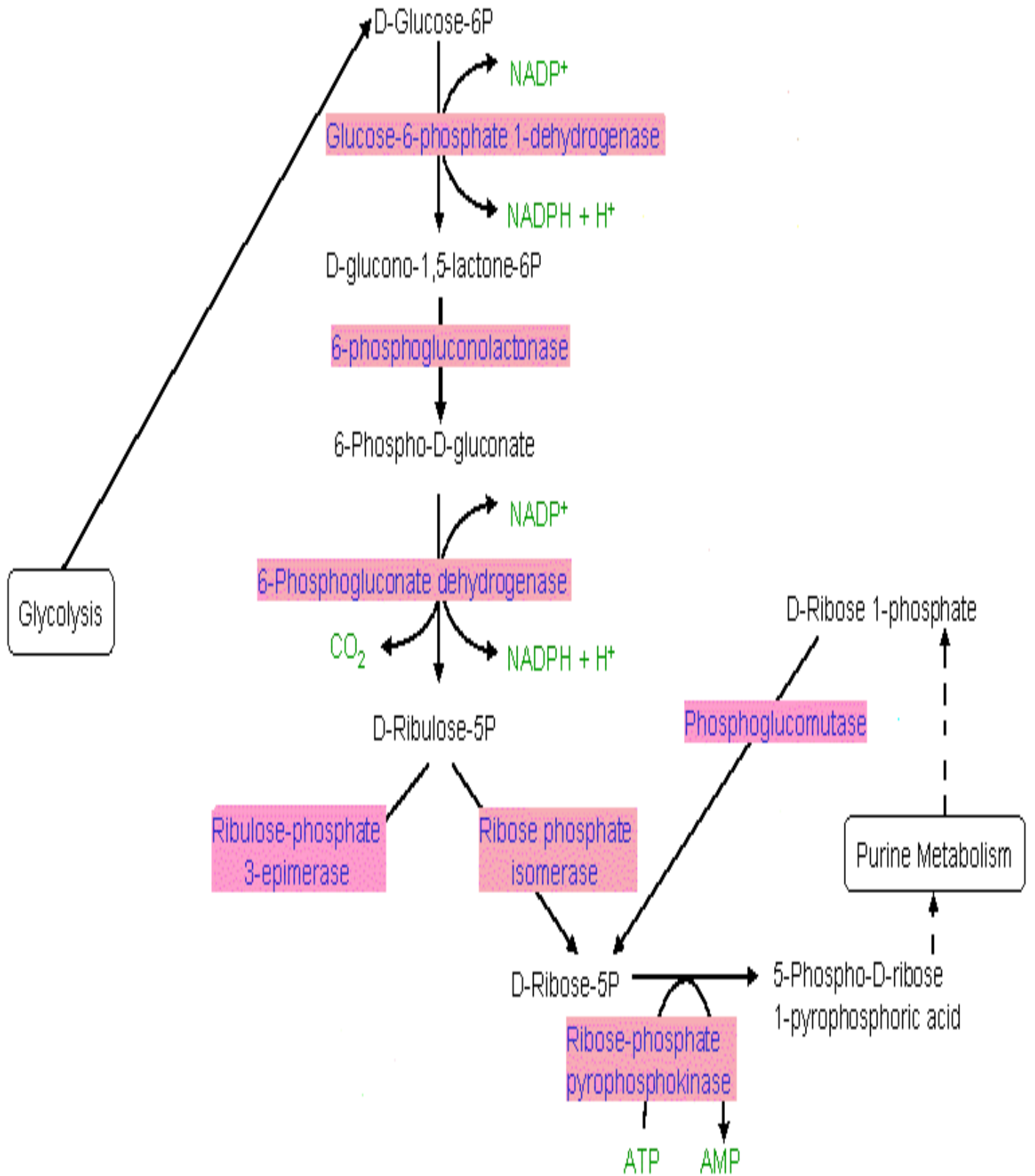
ημέρα την παμφαγικής διατροφής. Στο ανώτερο φυσιολογικό του, 6,8 σκαρφάλωσε κατά την τελευταία ημέρα την χορτοφαγικής. Με μια γενική εκτίμηση, κατά μέσο όρο το pH των ούρων ήταν 6,1 κατά την δυτικού τύπου, 6,6 κατά την παμφαγική και 6,9 κατά τη χορτοφαγική. Τέλος, η απεκκρινόμενη ποσότητα αμμωνίας, θείου και φωσφόρου ήταν αντιστρόφως ανάλογη με την τιμή του pH (Roswitha et Albrecht, 2003).

Με βάση λοιπόν τα όσα αναφέρθηκαν γίνεται φανερό ότι ο κίνδυνος εμφάνισης κρυστάλλων ουρικού οξέος ήταν αυξημένος κατά την κατανάλωση της κατ' οίκον δίαιτας και της δυτικού τύπου. Αντιθέτως, λόγω της μειωμένης απέκκρισης και συγκέντρωσης καθώς και της αύξησης του pH, ο κίνδυνος μειωνόταν κατά 85% στην παμφαγική και 93% κατά τη χορτοφαγική, σε σύγκριση με αυτή του δυτικού τύπου (Roswitha et Albrecht, 2003).

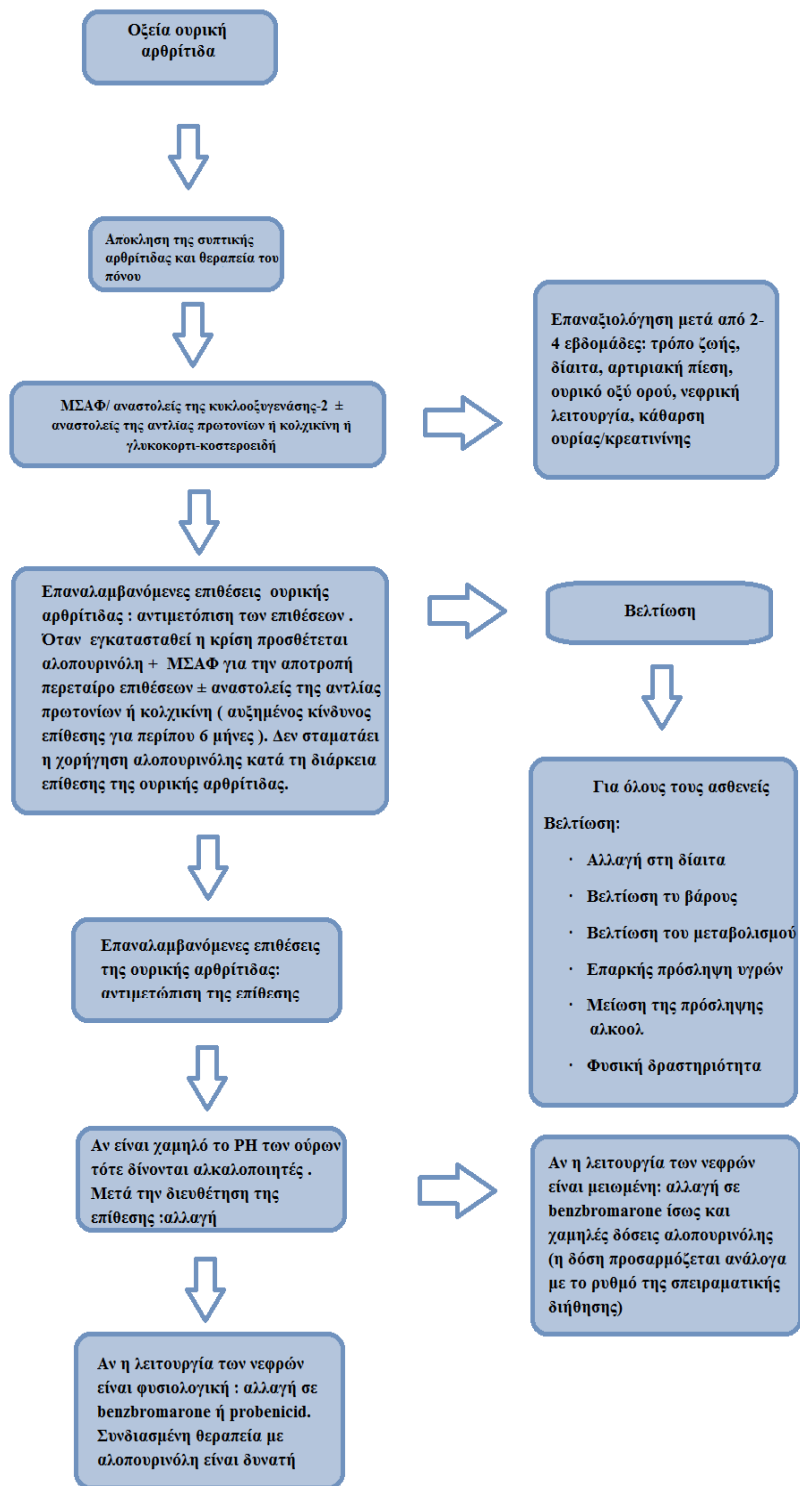
Το πιο ενδιαφέρον συμπέρασμα αυτής της έρευνας βγαίνει από τη σύγκριση της παμφαγικής και της χορτοφαγικής δίαιτας. Παρότι και στα δυο διατροφικά πρότυπα η προσλαμβανόμενη ποσότητα πρωτεϊνών είναι ίδια, το αποτέλεσμα στα επίπεδα του ουρικού ήταν διαφορετικό. Αυτή η διαφορά ήταν που έκανε τους επιστήμονες να σκεφτούν ότι ίσως τα επίπεδα του ουρικού να επηρεάζονται όχι μόνον από τις τιμές αλλά και το είδος της πουρίνης. Όπως αναφέρθηκε αναλυτικά παραπάνω, υπάρχουν δύο είδη πουρίνης που μπορεί να λάβει ο άνθρωπος μέσω της τροφής, την αδερίνη και τη γουανίνη αλλά και μεταβολιτών των πουρινών όπως της ξανθίνης και της υποξανθίνης. Οι διαφορετικές βάσεις πουρινών, καθώς και οι ενώσεις αυτές, εμφανίζουν διακυμάνσεις στις τιμές του ουρικού οξέος στο αίμα και στα ούρα (Clifford et al, 1976).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΚΥΚΛΟΣ ΦΩΣΦΟΡΙΚΩΝ ΠΕΝΤΟΖΩΝ



Αλγόριθμός Θεραπείας Ουρικής Αρθρίτιδας



Πηγή: Jordan et al, 2007

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A.V., Moe O.W., Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int.* Feb. 65(2):386-92 (2004)
- Abbott K.C., Kimmel P.L., Dharnidharka V., Oglesby R.J., Agodoa L.Y., Caillard S. New-Onset Gout after Kidney Transplantation: Incidence, Risk Factors and Implications. *Clinical Transplantation.* 80 (10):1383-1391 (2005)
- Abbott R.D., Brand F.N., Kannel W.B., Castelli W.P. Gout and coronary heart disease: The Framingham Study *J Chin Epidemiol.* 41:237-242 (1988)
- Abbott R.D., Brand F.N., Kannel W.B., Castelli W.P. Gout and coronary disease: The Framingham Study. *Journal of Clinical Epidemiology.* 41:237-242 (1988)
- Abdelrahman M., Rafi A., Ghacha R., Youmbissi J.T., Qayyum T., Karkar A. Hyperuricemia and gout in renal transplant recipients. *Ren Fail.* 24:361-367 (2002)
- Aboa Eboule A.C., De Smet P., Dramaix M., De Backer G., Kornitzer M. Relation between uricemia and total, cardiovascular and coronary mortality in both genders of non-selected sample of the Belgium population. *Rev Epidemiol Sante Publique,* 49:531–539 (2001)
- Aengevaeren W.R. Beyond lipids—the role of the endothelium in coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 147: 11-16 (1999)
- Agamah E.S., Srinivasan S.R., Webber L.S., Berenson G.S. Serum uric acid and its relation to cardiovascular disease risk factors in children and young adults from a biracial community: The Bogalusa Heart Study. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 118:241-249 (1991)
- Agarwal A.K. Gout and pseudogout. *Prim Care.* 20:839-855 (1993)
- Agudelo C.A., Wise C.M. Crystal-associated arthritis in the elderly *Rham Dis Chin North Am.* 26:527-546 (2000)
- Agudelo C., Wise C.M. Crystal-associated arthritis. *Clin Geriatr Med.* 14:495-513 (1998)
- Agudelo C.A., Wise C.M. Gout: Diagnosis, pathogenesis, and clinical manifestations. *Curr Opin Rhamatol.* 13:234-239 (2001)

- Aguilo A., Tauler P., Fuentespina E., Tur J.A., Cordova A., Pons A. Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise. *Physiology and Behavior*. 4:1-7 (2005)
- Ahern M.J., Reid C., Gordon T.P., McCredie M., Brooks P.M., Jones M. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 17:301-4 (1987)
- Albert C.M., Gaziano J.M., Willett W.C., Manson J.E. Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the Physicians' Health Study. *Arch Internal Med*. 162:1382–1387 (2002)
- Alexander R.W. Inflammation and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 331:468-469 (1994)
- Allopurinol, Chemie.de Information Service Web site. http://www.chemie.de/lexikon/e/Allopurinol/#_note-0/. Accessed 25-5, 2010.
- Alloway J.A., Moriarity M.J., Hoogland Y.T., Nashel D.J. Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *Journal of Rheumatology*. 20:111–113 (1993)
- Alper A.B., Chen W., Yau L., Srinivasan S.R., Berenson G.S., Hamm L.L. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 45:34–38 (2005)
- Altman R.D., Honig S., Levin J.M., Lightfoot R.W. Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: a multicenter, double blind comparative study. *Journal of Rheumatology*. 15:1422-6 (1988)
- American Chemistry Council. The Science Center Salutes One of the Giants of Chemistry: Carl Wilhelm Scheele (1742-1786). Ηλεκτρονική Διεύθυνση:http://www.americanchemistry.com/s_chlorine/science_sec.asp?CID=1244&DID=4722&CTYPEID=113. Πρόσβαση: 15 July 2010
- American Heart Association: National Heart, Lung, and Blood Institute, Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., Gordon D.J., Krauss R.M., Savage P.J., Smith Jr S.C., Spertus J.A., Costa F. *Circulation*. 112: 2735-2752 (2005)
- Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E., Hochstein P. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant defence in humans against oxidant- and radical-

- caused aging and cancer: A hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 78:6858-6862 (1981)
- Ames B.N., Cathcart R., Scwiers E., Hochstein P.. Uric acid provide an antioxidant defence in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: A hypothesis. *The Proceedings of the National Academy of Sciences Online (US)*. 78:6858-6862 (1981)
 - Anderson J.W., Story L.J., Zettwoch N.C., Gustafson N.J., Jefferson B.S. Metabolic effects of fructose supplementation in diabetic individuals. *Diabetes Care*. 12(5):337-344 (1989)
 - Andrew J., Luk, M.P.H., Peter A., Simkin, M. Epidemiology of Hyperuricemia and Gout. *American journal of managed care*.11: 435-442 (2005)
 - Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M., Sharma R., Francis D., Knosalla C., Davos C.H., Cicoira M., Shamim W., Kemp M., Segal R., Osterziel K.J., Leyva F., Hetzer R., Ponikowski P., Coats A.J. Uric acid and survival in chronic heart failure: Validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*. 107:1991–1997 (2003)
 - Anker S.D., Swan J.W., Volterrani M., et al. The influence of muscle mass, strength, fatiguability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 18:259–269 (1997)
 - Annemans L., Moeremans K., Lamotte M., Garcia Conde J., Van den Berg H., Myint H., et al. Incidence, medical resource utilization and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma*. 44:77-83 (2003)
 - Anzai N., Enomoto A., Endou H. Renal urate handling: clinical relevance of recent advances. *Curr Rheumatol Rep*. 7:227–34 (2005)
 - Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E., Vollmer W.M., Svetkey L.P., Sacks F.M., Bray G.A., Vogt T.M., Cutler J.A., Windhauser M.M., Lin P.H., Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 336:1117–1124 (1997)
 - Apovian C.M. Sugar-sweetened soft drinks, obesity, and type 2 diabetes. *JAMA*. 292:978-979

- Arduini A., Mancinelli G., Radatti G.L., Damonti W., Hochstein P., Cadenas E.. Reduction of sperm whale ferrylmyoglobin by endogenous reducing agents: Potential reducible loci of ferrylmyoglobin. *Free Radical Biology & Medicine*. 13:449-454 (1992)
- Arduini A., Mancinelli G., Radatti G.L., Hochstein P., Cadenas E. Possible mechanism of inhibition of nitrite-induced oxidation of oxyhemoglobin by ergothioneine and uric acid. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 294:398-402 (1992)
- Arellano F., Sacristan J.A., Saint-Pierre J. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Annal Pharmacotherapy*. 27:337–43 (1993)
- Arion W.J., Canfield W.K., Ramos F.C., et al. Chlorogenic acid and hydroxynitrobenzaldehyde: new inhibitors of hepatic glucose 6-phosphatase. *Arch Biochem Biophys*. 339:315–322 (1997)
- Armstrong K.A., Johnson D.W., Campbell S.B., Isbel N.M., Hawley C.M.. Does uric acid have a pathogenetic role in graft dysfunction and hypertension in renal transplant recipients? *Transplantation*. 80:1565–71 (2005)
- Arnlov J., Vessby B., Riserus U. Coffee consumption and insulin sensitivity. *JAMA*. 291:1199–1201 (2004)
- Arnold M.H., Preston S.J., Buchanan W.W. Comparison of the natural history of untreated acute gouty arthritis vs acute gouty arthritis treated with nonsteroidal-anti-inflammatory drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 26:4889 (1988)
- Arrombee E., Michet C.J., Crownson C.S., O’Fallon W.M., Gabriel S.E. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *Journal of Rheumatology*. 29(11):2403-2406 (2002)
- Aruoma O.I., Halliwell B. Inactivation of a1-antiproteinase by hydroxyl radicals. The effect of uric acid. *FEBS Lett*. 244:76-80 (1989)
- Ascensão A., Ferreira R., Marques F., Oliveira E., Azevedo V. Effect of offroad competitive motocross race on plasma oxidative stress and damage markers. *British Journal of Sports Medicine*. 41:101-115 (2006)
- Astrand P.O., Rodahl K., *Circulation*. Textbook of work physiology: physiological basis of exercise. 170–175 (1986)

- Astrup A., Toubro S., Cannon S., Hein P., Breum L., Madsen J. Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 51:759–67 (1990)
- Atsmon A., De Vries A., Lazebnik J., Salinger H. Dissolution of renal uric acid stones by oral alkalinization and large fluid intake in a patient suffering from gout. *Am J Med.* 27:167–171 (1959)
- August P. Initial treatment of hypertension. *New England Journal of Medicine.* 348:610-617 (2003)
- Avram Z., Krishnan E. Review: Hyperuricaemia-where nephrology meets rheumatology. *Rheumatology.* 47:960–964 (2008)
- Azumi H., Inoue N., Takeshita, S., Rikitake, Y., Kawashima S., Hayashi Y., Itoh H., Yokoyama M.. Expression of NADH/NADPH oxidase p22phox in human coronary arteries. *Circulation.* 100:1494–1498 (1999)
- Bakker S.J., Gans R.O., ter Maaten J.C., Teerlink T., Westerhoff H.V., Heine R.J. The potential role of adenosine in the pathophysiology of the insulin resistance syndrome. *Atherosclerosis.* 155:283–90 (2001)
- Balakrishnan V.S., Coles G.A., Williams J.D. A potential role for endogenous adenosine in control of human glomerular and tubular function. *Am J Physiol.* 265:F504–10 (1993)
- Balakrishnan V.S., Coles G.A., Williams J.D. Effects of intravenous adenosine on renal function in healthy human subjects. *Am J Physiol.* 271:F374–81 (1996)
- Ball G.V. Two epidemics of gout. *Bull Hist Med.* 45:401-408 (1971)
- Balsom P.D., Seger J.Y., Sjodin B., Ekblom B. Maximal-intensity intermittent exercise: effect of recovery duration. *International Journal of Sports Medicine.* 13:528-33 (1992)
- Baum M. Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest.* 79:1104–1109 (1987)
- Bazzano L.A., He J., Ogden L.G., Loria C., Vupputuri S., Myers L., Whelton P.K. Legume consumption and risk of coronary heart disease in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med.* 161:2573–2578 (2001)

- Becker B.F., Gerlach E. Uric acid, the major catabolite of cardiac adenine nucleotides and adenosine, originates in the coronary endothelium. *Topics and perspectives in adenosine research.* 209-222 (1987)
- Becker M.A., Ruoff G.E. What do I need to know about gout? *The Journal of Family Practice.* 59(6): 1-8 (2010)
- Beck L.H. Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int.* (30): 280-287 (1996)
- Bedir A., Topbas M., Tanyeri F., Alvur M., Arik N. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. *Jpn Heart J.* 44:527-36 (2003)
- Ben-Chetrit E., Levy M. Colchicine: 1998 Update. *Seminars Arthritis Rheumatism.* 28:48-59 (1998)
- Bengtsson C., Lapidus L., Stendahl C., Waldenstrom J. Hyperuricemia and risk of cardiovascular disease and overall death. *Acta Med Scand,* 224:549-555 (1988)
- Benitez S., Sanchez-Quesada J.L., Lucero L., Arcelus R., Ribas V., Jorba O. Changes in low-density lipoprotein electronegativity and oxidizability after aerobic exercise are related to the increase in associated non-esterified fatty acids. *Atherosclerosis.* 160:223-32 (2002)
- Bennett P.H., Wood P.H.N. *Population Studies of the Rheumatic Diseases.* Amsterdam: Excerpta Medica. 457-458 (1968)
- Berger L., Gerson C.D., Yu T.F. The effect of ascorbic acid on uric acid excretion with a commentary on the renal handling of ascorbic acid. *Am J Med.* 62(1):71-76 (1977)
- Berger L., Yu T. Renal function in gout. An analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies. *American Journal of Medicine.* 59: 605-613 (1975)
- Bergholm R., Makimattila S., Valkonen M., Liu M.L. Lahdenpera S., Taskinen M.R. Intense physical training decreases circulating antioxidants and endothelium-dependent vasodilatation in vivo. *Atherosclerosis.* 145: 341-349 (1999)
- Better O.S. Tubular dysfunction following kidney transplantation. *Nephron.* 25: 209-213 (1980)
- Better O.S., Chaimowitz C., Naveh Y., Stein A., Nahir A.M., Barzilai A., Erlik D. Syndrome of incomplete renal tubular acidosis after cadaver kidney transplantation. *Ann Intern Med.* 71: 39-46 (1969)

- Beutler A., Schumacher H.R. Gout and 'pseudogout': when are arthritic symptoms caused by crystal disposition? *Postgrad Med.* 95:103-6 (1994)
- Bieber J., Terkeltaub R. On the Brink of Novel Therapeutic Options for an Ancient Disease. *Arthritis & Rheumatism.* 50(8):2400–2414 (2004)
- Bien E.J., Yu T.F., Benedict J.D., Gutman A.B., Stetten D. Jr. The relation of dietary nitrogen consumption to the rate of uric acid synthesis in normal and gouty man. *Journal of Clinical Investigation.* 32:778–80 (1953)
- Billy's Wellblog. Natural Cure for Cancer with Sour Sop (Ang Mo Durian). Ηλεκτρονική διεύθυνση: <http://billyteoh.files.wordpress.com/2008/07/uric-acid.png>. Πρόσβαση: 27 July 2010
- Blakely S.R., Hallfrisch J., Reiser S., Prather E.S., Ma J., Rifai N., et al. Long-term effects of moderate fructose feeding on glucose tolerance parameters in rats. *J Nutr.* 111:307-314 (1981)
- Blau L.W. Cherry diet control for gout and arthritis. *Texas Reports on Biology and Medicine.* 8:309–11 (1950)
- BLTC. Emil Fischer (1852 - 1919). Ηλεκτρονική διεύθυνση: <http://www.general-anaesthesia.com/images/emil-fischer.jpg>. Πρόσβαση: 29 July 2010
- Block G. Foods contributing to energy intake in the US: data from NHANES III and NHANES 1999-2000. *J Food Composit Anal.* 17:439-447 (2004)
- Bomalaski JS, Lluberas G, Schumacher HR Jr. Monosodium urate crystals in the knee joints of patients with asymptomatic nontophaceous gout. *Arthritis Rheum.* 29:1480-4 (1986)
- Bonnel R.A., Villalba M.L., Karwoski C.B., Beitz J. Deaths associated with inappropriate intravenous colchicine administration. *Journal of Emergency Medicine.* 22:385-387 (2002)
- Bonora E., Targher G., Zenere M.B., Saggiani F., Cacciatori V., Tosi F., Travia D., Zenti M.G., Branzi P., Santi L., Muggeo M. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men: role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 20: 975–80 (1996)
- Booyse F.M., Parks D.A. Moderate wine and alcohol consumption: beneficial effects on cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 86:517–528 (2001)

- Borghi L., Meschi T., Amato F., Briganti A., Novarini A., Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol.* 155:839–843 (1996)
- Bowering J., Calloviuy D.H., Mailen S., Kaufman N.A. Dietary protein level and uric acid metabolism in normal man. *J Nutr.* 100:249-261 (1969)
- Boyko E.J., Courten M., Zimmet P.Z., Chitson P., Tuomilehto J., Alberti K.G. Features of the metabolic syndrome predict higher risk of diabetes and impaired glucose tolerance: a prospective study in Mauritius. *Diabetes Care.* 23:1242-1248 (2000)
- Bracco D., Ferrarra J.M., Arnaud M.J., Jequier E., Schutz Y. Effects of caffeine on energy metabolism, heart rate, and methylxanthine metabolism in lean and obese women. *Am J Physiol.* 269: 671–678 (1995)
- Brand F.N., McGee D.L., Kannel W.B., Stokes III.J, Castelli W.P. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *American Journal of Epidimiology.* 121:11-18 (1985)
- Braun W.E., Richmond B.J., Protiva D.A., Gifford W.A., Straffon R.A. The incidence and management of osteoporosis, gout, and avascular necrosis in recipients of renal allografts functioning more than 20 years treated with prednisone and azathioprine. *Transplant Proc.* 31: 1366–1369 (1999)
- Bray G.A., Nielsen S.J., Popkin B.M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr.* 79:537–543 (2004)
- Brites F.D., Evelson P.A., Christiansen M.G., Nicol M.F., Basilic, M.J., Wikinski R.W. Soccer players under regular training show oxidative stress but an improved plasma antioxidant status. *Clinical Science.* 96: 381-385 (1999)
- Brower A.C., Flemming D.J. Gout. In: *Arthritis: In Black and White.* 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders. 325-341 (1997)
- Brown C.R., Benowitz N.L. Caffeine and cigarette smoking: behavioral, cardiovascular, and metabolic interactions. *Pharmacol Biochem Behav.* 34:565–70 (1989)
- Bruce C.R., Carey A.L., Hawley J.A., Febbraio M.A. Intramuscular heat shock protein 72 and heme oxygenase-1 mRNA are reduced in patients with type 2

- diabetes: evidence that insulin resistance is associated with a disturbed antioxidant defense mechanism. *Diabetes*. 52:2338–45 (2003)
- Bruce S.P., Fugit R.V., Sawin D. A case-based monograph focusing on gout and hyperuricemia for pharmacists, A continuing pharmacy education activity. *Pharmacist*. 1-12 (2010)
 - Brule D., Sarwar G., Savoie L. Changes in serum and urinary uric acid levels in normal human subjects fed purine-rich foods containing different amounts of adenine and hypoxanthine. *Journal of the American College of Nutrition*. 11:353–358 (1992)
 - Buchanan J.M. Aspects of nucleotide enzymology and biology. *Protein Science*. 3:2151–2157 (1994)
 - Buckley T.J. Radiographic features of gout. *Am Fam Physician*. 54:1232-1238 (1996)
 - Bull P.W., Scott J.T. Intermittent control of hyperuricemia in the treatment of gout. *Journal of Rheumatology*. 16:1246-1248 (1989)
 - Burack D.A., Griffith B.P., Thompson M.E., Kahl L.E. Hyperuricemia and gout among heart transplant recipients receiving cyclosporine. *Am J Med*. 92:141-146 (1992)
 - Burack R.C., Keller J.B., Higgins M.W. Cardiovascular risk factors and obesity. *Journal of Chronic Disease*, 38:865- 872 (1985)
 - Campbell SM. Gout: how presentation, diagnosis and treatment differ in the elderly. *Geriatrics*. 43: 71-77 (1988)
 - Champion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia, Risks and consequences in the normative aging study. *American Journal of Medicine*. 82:421–6 (1987)
 - Cannella A.C., Mikuls T.R. Understanding treatments for gout. *The American Journal of Managed Care*. 11(15): 451-458 (2005)
 - Cannon P.J., Simson W.B., Demartini F.E., Sommers S.C., Laragh J.H. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *New England Journal of Medicine*, 275:457-464 (1966)
 - Cannon P.J., Stason W.B., Demartini F.E., Sommers S.C., Laragh J.H. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *New England Journal of Medicine*, 275:457–64 (1966)

- Capsi D., Lubart E., Graff E., Habet B., Yaron M., Segal R. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis and Rheumatism*. 43 (1): 103-108 (2000)
- Castelli P., Condemi A.M., Brambillasca C., Fundaro P., Botta M. Lemma M., Vanelli P., Santoli C., Gatti S. Riva E. Improvement of cardiac function by allopurinol in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 125:119–25 (1995)
- Cassetta M., Gorevic P.D. Crystal arthritis: gout and pseudogout in the geriatric patient. *Geriatrics*. 59:25-30 (2004)
- Cazzola R., Russo-Volpe S., Cervato G., Cestaro B. Biochemical assessments of oxidative stress, erythrocyte membrane fluidity and antioxidant status in professional soccer players and sedentary controls. *European Journal of Clinical Investigation*. 33: 924-930 (2003)
- Centers for Disease Control and Prevention. NHANES-III 1988-94 reference manuals and reports (on CD-ROM). Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics (1996)
- Cersosimo E., Garlick P., Ferretti J. Renal glucose production during insulin-induced hypoglycemia in humans. *Diabetes*. 48:261– 266 (1999)
- Cersosimo E., Judd R.L., Miles J.M. Insulin regulation of renal glucose metabolism in conscious dogs. *J Clin Invest*. 93:2584–2589 (1994)
- Champion D. Gouty tenosynovitis and the carpal tunnel syndrome. *Med J Aust*. 1:1030-1032 (1969)
- Chang F.T., Chang S.J., Wu Y.Y., Wang T.N., Ko Y.C. Body mass index and hyperuricemia differences between aboriginal and non-aboriginal children in Taiwan. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*. 11:315–321 (1995)
- ChemistryCorner.info. Nucleotide Biosynthesis. Ηλεκτρονική διεύθυνση: http://chemistrycorner.info/Biochemistry/Nucleotide%20Biosynthesis/nucsynth_files/image005.gif. Πρόσβαση: 2 August 2010
- Chen C.Y., Bakhiet R.M., Hart V., Holtzman G. Isoflavones improve plasma homocysteine status and antioxidant defense system in healthy young men at rest but do not ameliorate oxidative stress induced by 80% VO₂pk exercise. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 49:33-41 (2005)

- Chen L.X., Schumacher H.R. Gout: an evidence-based review. *J Clin Rheumatol.* 14(Suppl):S55-S62 (2008)
- Chen L.X., Schumacher H.R. Gout: Can we create an evidence-based systematic approach to diagnosis and management? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 20(4):673–84 (2006)
- Chen S.Y., Chen C.L., Shen M.L. Manifestation of metabolic syndrome associated with male gout in different age strata. *Clin Rheumatol.* 26:1453_7 (2007)
- Chevion S., Moran D.S., Heled Y., Shani Y., Regev G., Abbou B. Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 100: 5119-5123 (2003)
- Chobanian M.C., Hammerman M.R. Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments. *Am J Physiol.* 253:F1171–F1177 (1987)
- Choi H.K. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Current Opinion in Rheumatology.* 1-8 (2010)
- Choi H.K., Atkinson K., Karlson E., Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men. *Arch Intern Med.* 165:742-748 (2005)
- Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Willett W., Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet.* 363:1277-1281 (2004)
- Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Willett W., Curhan G. Purine rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *New England Journal of Medicine.* 350:1093-1103 (2004)
- Choi H.K., Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care & Research.* 51:1023-1029 (2004)
- Choi H.K., Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition.* 92:922-7 (2010)
- Choi H.K., Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 57:816-821 (2007)
- Choi H.K., Curhan G. Independent impact of gout on mortality for coronary heart disease. *Circulation.* 116: 894-900 (2007)

- Choi H.K., Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *British Medical Journal*. 1-9 (2007)
- Choi H.K., Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *Br Med J*. 336:309–12 (2008)
- Choi H.K., De Vera M.A., Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology*. 47:1567_70 (2008)
- Choi H.K. Diet, alcohol, and gout: how do we advise patients given recent developments? *Curr Rheumatol Rep*. 7:220–226 (2005)
- Choi H.K., Ford E.S., Li C., Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 57:109-15 (2007)
- Choi H.K., Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with hyperuricemia. *Am J Med*. In press.
- Choi H.K., Gao X., Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 169:502–507 (2009)
- Choi H.K., Liu S., Curhan G. Intake of Purine-Rich Foods, Protein, and Dairy Products and Relationship to Serum Levels of Uric Acid. *Arthritis & rheumatism-American College of Rheumatology*. 52 (1):283-289 (2005)
- Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M. Pathogenesis of gout. *Annals of Internal Medicine*. 143:499-516 (2005)
- Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M. The American College of Physicians, and the American Physiological Society. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med*. 143:499-516 (2005)
- Choi H.K., Willett W., Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 56:2049–55 (2007)
- Choi H.K., Willett W., Curhan G. Fructose-Rich Beverages and Risk of Gout in Women. *Journal of American Medical Association*. 304(20): 2270-2278 (2010)
- Choi H.K., Willett W.C., Stampfer M., et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 165:997–1003 (2005)
- Choi J.S., Choi B.C., Choi K.E. Effect of quercetin on the pharmacokinetics of oral cyclosporin. *Am J Health Syst Pharm*. 61:2406–9 (2004)

- Choi J.W., Ford E.S., Gao X, Choi H.K. Sugar-Sweetened Soft Drinks, Diet Soft Drinks and Serum Uric Acid Level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis & Rheumatism*. 59(1):109-116 (2008)
- Choi J.W.J., Ford E.S., Gao X., Hyon K. Choi H.K. Sugar-Sweetened Soft Drinks, Diet Soft Drinks, and Serum Uric Acid Level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. 59(1):109–116 (2008)
- Chonko A.M., Richardson W.P. Urate and uric acid nephropathy, cystinosis, and oxalosis. *Renal Pathology-With Clinical and Functional Correlations*. Lippincott Company. Φιλαδέλφεια. 2^η Έκδοση (2):1413-1441 (1994)
- Chou P., Lin K.C., Lin H.Y., Tsai S.T. Gender differences in the relationships of serum uric acid with fasting serum insulin and plasma glucose in patients without diabetes. *J Rheumatol*. 28:571-576 (2001)
- Christiansen E., Schnider S., Palmvig B., et al. Intake of a diet high in trans monounsaturated fatty acids or saturated fatty acids: effects on postprandial insulinemia and glycemia in obese patients with NIDDM. *Diabetes Care*.20:881–887 (1997)
- Church L.D., Cook G.P., and M.F., McDermott. Primer : inflammasomes and interleukin 1 β in inflammatory disorders.- *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 4:34-42 (2008)
- Clifford A.J., Riumallo J.A., Young V.R., Scrimshaw N.S. Effects of oral purines on serum and urinary uric acid of normal, hyperuricaemic and gouty humans. *Journal of Nutrition*. 106:428–450 (1976)
- Clifford A.J., Story DL. Levels of purines in foods and their metabolic effects in rats. *Journal of Nutrition*. 106:435–442 (1976)
- Clifford M.N. Chlorogenic acid and other cinnamates - nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. *J Sci Food Agric*. 80:1033–1043 (2000)
- Clive M.D. Renal Transplant-Associated Hyperuricemia and Gout. *Disease of the month. Journal of American Society of Nephrology*. (11):974-979 (2000)
- Coe F.L., Kavalach A.G. Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. *N Engl J Med*. 291:1344–1350 (1973)

- Coe F.L., Moran F.L., Kavalich A.G. The contribution of dietary purine overconsumption to hyperuricosuria in calcium oxalate stone formers. *J Chronic Dis.* 29:793-800 (1976)
- Coe F.L., Parks J.H., Asplin J.R. Nephrolithiasis: Pathogenesis and treatment of kidney stones. *New England Journal of Medicine.* 327:1141-1152 (1992)
- Coe F., Parks J. *Nephrolithiasis: Pathogenesis and Treatment*, Chicago, Year Book Medical, 1988
- Coe F.L., Strauss A.L., Tembe V., LE Dun S. Uric acid saturation in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.* 17:662–668 (1980)
- Coghlan J.G., Flitter W.D., Clutton S.M., Panda R., Daly R., Wright G., Ilsley C.D., Slater T.F. Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery.* 107: 248–56 (1994)
- Cohen S.L., Boner G., Rosenfeld J.B., Shmueli D. The mechanism of hyperuricaemia in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 29: 1829–1830 (1987)
- Colditz G.A., Willett W.C., Rotnitzky A., Manson J.E. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Annals of Internal Medicine.* 122:481–486 (1995)
- Conchol M.B., Shlipak M.G., Katz R., et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *American Journal of Kidney Disease.* 50:239-247 (2007)
- Conen D., Wietlisbach V., Bovet P., Shamlaye C., Riesen W., Paccaud F., Burnier M. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health.* 4:1–9 (2004)
- Conigrave K.M., Hu B.F., Camargo C.A. Jr, et al. A prospective study of drinking patterns in relation to risk of type 2 diabetes among men. *Diabetes* 50:2390–2395 (2001)
- Cook D.G., Shaper A.G., Thelle D.S., Whitehead T.P. Serum uric acid, serum glucose and diabetes: relationships in a population study. *Postgrad Med J.* 62:1001–6 (1986)
- Cook S., Weitzman M., Auinger P., Nguyen M., Dietz W.H. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National

- Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 157:821–827 (2003)
- Copeman W.S. *A Short History of the Gout and the Rheumatic Diseases*. Los Angeles, CA: University of California Press (1964)
 - Crapo P.A., Kolterman O.G. The metabolic effects of 2-week fructose feeding in normal subjects. *Am J Clin Nutr.* 39(4):525-534 (1984)
 - Creighton University. Carl Wilhelm Scheele 1742 – 1786. Ηλεκτρονική Διεύθυνση: http://mattson.creighton.edu/History_Gas_Chemistry/Scheele.html. Πρόσβαση: 15 July 2010
 - Cronstein B.N., Terkeltaub R. The inflammatory process of gout and its treatment. *Arthritis Research and Therapy.* 8 (10): 1-7 (2006)
 - Cross C.E., Motchnik P.A., Bruener B.A., Jones D.A., Kaur H., Ames B.N., Halliwell B. Oxidative damage to plasma constituents by ozone. *FEBS Letters.* 298:269-272 (1992)
 - Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham heart study. *Annals of Internal Medicine.* 131:7–13 (1999)
 - Culleton B.F. Uric acid and cardiovascular disease: a renal–cardiac relationship. *Current Opinion Nephrology Hypertension,* 10:371–5 (2001)
 - Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B., et al. Body size and risk of kidney stones. *Journal of American Society of Nephrology.* 9:1645-1652 (1998)
 - Curhan G.C., Willett W.C., Speizer F.E., Stampfer M.J. Beverage use and risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med.* 128:534–540 (1998)
 - Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B., Spiegelman D., Stampfer M.J. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *Am J Epidemiology.* 143:240–247 (1996)
 - Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B., Stampfer M.J. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *New English Journal of Medicine.* 328:833-838 (1993)
 - Dalbeth N., Stamp L. Allopurinol dosing in renal impairment: walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse events. *Seminal Dialysis.* 20:391-395 (2007)

- Dao H.H., Harun-Or-Rashid M., Sakamoto J. Body composition and metabolic syndrome in patients with primary gout in Vietnam. *Rheumatology (Oxford)*. 49(12):2400-7 (2010)
- Davidson M.B. Clinical implications of insulin resistance syndromes. *Am J Med*. 99:420-426 (1995)
- Dean T.E., Harrison N.W., Bishop N.L. CT scanning in the diagnosis and management of radiolucent urinary calculi. *Br J Urol*. 62:405-408 (1988)
- Dehghan A, Kottgen A, Yang Q., et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet*. 372:1953–61 (2008)
- Defronzo R.A., Cooke C.R., Andress R., Faloona G.R., Davis P.J. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Invest*. 55:845–855 (1975)
- Defronzo R.A. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review of clinical implications. *Diabetologia* 21:161–171 (1981)
- Denzer C, Muche R, Mayer H, Heinze E, Debatin KM, Wabitsch M. Serum uric acid levels in obese children and adolescents: linkage to testosterone levels and pre-metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 16:1225-1232 (2003)
- Departments of Nutrition and Dietetic. Dietary Advice for People with Gout. 1-2 (2013)
- De Scheerder I.K., Van De Kraay A.M., Lamers J.M., Koster J.F., De Jong J.W., Serruys P.W. Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: Potential mechanisms for free radical generation. *American Journal of Cardiology*. 68:392–395 (1991)
- Dessein P.H., Shipton E.A., Stanwix A.E., Joffe B.I., Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 59:539–543 (2000)
- Dieppe P.A. Investigation and management of gout in the young and the elderly *Ann Rheum Dis*. 50:263-266 (1991)
- Dieppe P., Swan A. Identification of crystals in synovial fluid. *Ann Rheum Dis*. 58(5):261-3 (1999)

- Dietary Guidelines for Americans. U.S. Department of Health and Human Services & U.S. Department of Agriculture. www.healthierus.gov/dietaryguidelines. (2005)
- Doehner W., Schoene N., Rauchhaus M., Leyva-Leon F., Pavitt D.V., Reaveley D.A., Schuler G., Coats A.J., Anker S.D., Hambrecht R. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure. *Circulation*. 105:2619–2624 (2002)
- Doherty M. New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology*. 48:ii2_8 (2009)
- Domrongkitchaiporn S., Sritara P., Kitiyakara C., Stitchantrakul W., Krittaphol V., Lolekha P., Cheepudomwit S., Yipintsoi T. Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population: a 12-year cohort study. *Journal of American Social Nephrology*. 16:791-799 (2005)
- Dore R.K. The gout diagnosis. *Cleve Clin J Med*. 75(Suppl 5):S17-S21 (2008)
- Doring A., Gieger C., Mehta D, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet*. 40:430–6 (2008)
- Downing K.H. Structural basis for the interaction of tubulin with proteins and drugs that affect microtubule dynamics. *Annual Review of Cell Biology*. 16:89–111 (2000)
- Drucker D.J. Glucagon-like peptides. *Diabetes*. 47:159–169 (1998)
- Dulloo A.G., Geissler C.A., Horton T., Collins A., Miller D.S. Normal caffeine consumption: influence on thermogenesis and daily energy expenditure in lean and postobese human volunteers. *Am J Clin Nutr*. 49:44–50 (1989)
- Drum D.E., Goldman P.A., Jankowski C.B. Elevation of serum uric acid as a clue to alcohol abuse. *Archives of International Medicine*. 141:477-479 (1981)
- Duncan G.E., Li S.M., Zhou X.H. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.S. adolescents, 1999–2000. *Diabetes Care*. 27:2438 –2443 (2004)
- Duthie G.G., Robertson J.D., Maughan R.J., Morrice P.C. Blood antioxidant status and erythrocyte lipid peroxidation following distance running. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 282: 78-83 (1990)

- Eastmond C.J., Garton M., Robins S., Riddoch S. The effects of alcoholic beverages on urate metabolism in gout sufferers. *British Journal of Rheumatology*. 34:756-759 (1995)
- Edwards N.L., Gout. B., Clinical and laboratory features. In: Klippel JH, Crofford LJ, Stone J.H., Weyand C.M. eds. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 12th ed. Atlanta, GA: Arthritis Foundation. 313–319 (2001)
- Edwards N.L. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med*. 75(Suppl. 5):S13–6 (2008)
- Eggebeen A.T. Gout: An Update, *American Family Physician*. 76(6): 802-808 (2007)
- Eggebeen AT. Gout: an update. *American Family Physician*. 76:801–808, 811–812 (2007)
- Emmerson B.T. Drug therapy: the management of gout. *New England Journal of Medicine*. 334:445–51 (1996)
- Emmerson B.T. Effect of oral fructose on urate production. *Ann Rheum Dis*. 33:276–280 (1974)
- Emmerson B.T. Gout and renal disease. In Smyth CJ & Holers VM (eds) *Gout, Hyperuricemia, and Other Crystal-Associated Arthropathies*,. New York: Marcel Dekker. pp 241±259 (1999).
- Emmerson B.T. Hyperlipidemia in hyperuricemia and gout. *Ann Rheum Dis*. 57:509-510 (1998)
- Emmerson B.T. The management of gout. *N Engl J Med*. 334:445–451 (1996)
- Enomoto A., Kimura H, Chairoungdua A., Shigeta Y., Jutabha P., Cha S.H., Hosoyamada M., Takeda M., Sekine T., Igarashi T., Matsuo H., Kikuchi Y., Oda T., Ichida K., Hosoya T., Shimokata K., Niwa T., Kanai Y., Endou H. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 417: 447–52 (2002)
- Esturbauer H., Striegl G., Puhl H., Oberreither S., Rotheneder M., El-Saadari M., Jurgens G. The role of vitamin E and carotenoids in preventing oxidation of low density lipoproteins. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 570:254-267 (1989)
- Ettinger B., Tang A., Citron J.T., et al. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med*. 315:1386-1389 (1986)

- Evelson P., Gambino G., Travacio M., Jaita G., Verona J., Maroncelli C. Higher antioxidant defences in plasma and low density lipoproteins from rugby players. *European Journal of Clinical Investigation*. 32: 818-825 (2002)
- Facchini F., Chen Y.D., Hollenbeck C.B., Reaven G.M. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 266:3008-3011 (1991)
- Falasca G.F. Metabolic diseases: Gout clinical *Dermatology*. 24: 498-508 (2006)
- Faller J., Fox I.H. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *New England Journal of Medicine*. 307:1598-1602 (1982)
- Fam A.G. Current therapy of acute microcrystalline arthritis and the role of corticosteroids. *Journal of Clinical Rheumatology*. 3: 35-40 (1997)
- Fam A.G. Difficult gout and new approaches for control of hyperuricemia in the allopurinol-allergic patient. *Current Rheumatology Reports*. 3:29-35 (2001)
- Fam A.G. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome.. *Journal of Rheumatology*. 29:1350-1355 (2002)
- Fam A.G. Gout in the elderly: clinical presentation and treatment. *Drugs Aging*. 13: 229-243 (1998)
- Fam A.G. Managing problem gout. *Annals Academy of Medicine Singapore*. 27:93-99 (1998)
- Fam A.G. Pathogenesis of hyperuricemia in patients with primary gout. *Primary Care Canada*. 8:9-10 (1997)
- Fam A.G. Problem gout: clinical challenges, effective solutions. *Journal Musculoskeletal Medicine*. 14: 63-77 (1997)
- Fam A.G. Should patients with interval gout be treated with urate lowering drugs. *Journal of Rheumatology*. 22: 1621-1623 (1995)
- Fam A.G. Strategies and controversies in the treatment of gout and hyperuricemia. *Baillieres Clinical Rheumatology*. 42: 177-192 (1990)
- Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National health and nutrition examination survey. *Journal of American Medicine Association*, 283:2404–2410 (2000)

- FAQ. Emil Hermann Fischer Biography (1852-1919). Ηλεκτρονική Διεύθυνση: <http://www.faqs.org/health/bios/24/Emil-Hermann-Fischer.html>. Πρόσβαση: 15 July 2010
- Farquharson C.A., Butler R., Hill A., Belch J.J., Struthers A.D. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 106:221–226 (2002)
- Fatouros I.G., Destouni A., Margonis K., Jamurtas A.Z., Vrettou C., Kouretas D. Cellfree plasma DNA as a novel marker of aseptic inflammation severity related to exercise overtraining. *Clinical Chemistry*. 52: 1820-1824 (2006)
- Feig D.I., Johnson R.J. Hyperuricemia in childhood essential hypertension. *Hypertension*. 42:247–252 (2003)
- Feig D.I. Uric acid and hypertension in adolescents. *Semin Nephrol*. 25:32–38 (2005)
- Feig D.I. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 18: 526–530 (2009)
- Ferraz M.B. An evidence based appraisal of the management of non tophaceous interval gout. *Journal of Rheumatology*. 22:1618-1620 (1995)
- Feskanich D., Rimm E.B., Giovannucci E.L., Colditz G.A., Stampfer M.J., Litin L.B. et al. Reproducibility and validity of food intake measurements from a semiquantitative food frequency questionnaire. *Journal of the American Dietetic Association*. 93:790–796 (1993)
- Feskens E.J., Kromhout D. Habitual dietary intake and glucose tolerance in euglycaemic men: the Zutphen Study. *Internal Journal of Epidemiology*. 19:953–959 (1990)
- Fessel W.J. High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. *American Journal of Medicine*, 68:401-404 (1980)
- Fessel W.J. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *American Journal of Medicine* 67:74-82 (1979)
- Filaire E., Jouanel P., Colombier M., Begue R.J., Lac G. Effects of 16 weeks of training prior to a major competition on hormonal and biochemical parameters in young elite gymnasts. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 16:741-750 (2003)

- Filaire E., Lac G., Pequignot J.M. Biological, hormonal, and psychological parameters in professional soccer players throughout a competitive season. *Perceptual and Motor Skills*. 97: 1061-1072 (2003)
- Fitzpatrick D.F., Hirschfield S.L., Coffey R.G. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am J Physiol*. 265(6): 774–778 (1993)
- Flury W., Ruch H.R., Montandon A. The treatment of hyperuricemia after kidney transplantation. *Journal of Suisse Medicine*. 107: 1339–1341 (1977)
- Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 287:356-359 (2002)
- Ford E.S., Li C., Cook S., Choi H.K. Children and Adolescents Serum Concentrations of Uric Acid and the Metabolic Syndrome Among US. *Circulation*. 115:2526-2532 (2007)
- Ford E.S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence [review]. *Diabetes Care*. 28:1769–78 (2005)
- Fox I.H., Kelley W.N. Studies on the mechanism of fructoseinduced hyperuricemia in man. *Metabolism*. 21:713–721 (1972)
- Fox I.M. Palella T.D., Kelley W.N. Hyperuricemia: a marker foe cell energy crisis. *N Egl J Med*. 307:1598-1602 (1982)
- Frankel E.N., Waterhouse A.L., Kinsella J.E. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet*. 341:1103–1104 (1993)
- Fransen R., Koomans H.A. Adenosine and renal sodium handling: direct natriuresis and renal nerve-mediated antinatriuresis. *J Am Soc Nephrol*. 6:1491–7 (1995)
- Freedman D.S., Williamson D.F., Gunter E.W., Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *American Journal Epidemiology*, 141:637–644 (1995)
- Frei B., Stocker R., Ames B.N. Antioxidant defences and lipids peroxidation in human blood plasma. *The Proceedings of the National Academy of Sciences Online (US)*. 85:9748-9752 (1988)
- Freudweiler M.. Experimentelle untersuchungen uber das wesen der gichtknoten. *Dtsch Arch Klin Med*. 63:266-335 (1899)

- Fruehwald-Schultes B., Peters A., Kern W., Beyer J., Pfutzner A. Serum leptin is associated with serum uric acid concentrations in humans. *Metabolism*. 48:677–680 (1999)
- Fung T., Hu F.B., Fuchs C., Giovannucci E., Hunter D.J., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C. Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. *Arch Intern Med*. 163:309–314 (2003)
- Fung T.T., Schulze M., Manson J.E., Willett W.C., Hu F.B. Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. *Arch Intern Med*. 164:2235–2240 (2004)
- Fung T.T., Stampfer M.J., Manson J.E., Rexrode K.M., Willett W.C., Hu F.B. Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. *Stroke*. 35:2014–2019 (2004)
- Fung T.T., Willett W.C., Stampfer M.J., Manson J.E., Hu F.B. Dietary patterns and the risk of coronary heart disease in women. *Arch Intern Med*. 161:1857–1862 (2001)
- Gaffo A.L., Saag K.G. Management of hyperuricemia and gout in CKD. *American Journal of Kidney Disease*. 52(5):994–1009 (2008)
- Galen C. Claudii Galeni Opera Omni. Leipzig: CG Kühn. (1821–1833)
- Gao X., Curhan G., Forman J.P., Ascherio A., Choi H.K. Vitamin C Intake and Serum Uric Acid Concentration in Men. *Journal of Rheumatology*. 35(9): 1853–1858 (2008)
- Gao X., Qi L., Qiao N., Choi H.K., Curhan G., Tucker K.L., Ascherio A. Intake of Added Sugar and Sugar-Sweetened Drink and Serum Uric Acid Concentration in US Men and Women. *American Heart Association*. 50:306-312 (2007)
- Garcia C.O., Kutzbach A.G., Espinoza L.R. Characteristics of gouty arthritis in the Guatemalan population. *Chin Rhamatol*. 16:45-50 (1997)
- Garrel D.R., Verdy M., PetitClerc C., Martin C., Brule D., Hamet P. Milk- and soy-protein ingestion: acute effect on serum uric acid concentration. *American Journal of Clinical Nutrition*. 53:665–669 (1991)
- Garrison F.H. *An Introduction to the History of Medicine*. Philadelphia, PA: Saunders. (1929)
- Garrod A.B. *A treatise on gout and rheumatic gout*. London. Longmans. 218-245 (1876)

- Garrod A.B. Observations on certain pathological conditions of the blood and urine, in gout, rheumatism and Bright's disease. *Trans M-Chir Soc Edinburgh*. 31:83-97 (1848)
- Garrod A.B. *The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout*. London: Walton and Maberly (1859)
- Gao X., Curhan G., Forman J.P., Ascherio A., Choi H.K. Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men. *J Rheumatol*. 35:1853–8 (2008)
- Gavin A.R., Struthers A.D. Hyperuricemia and adverse outcomes in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention. *Am J Cardiovasc Drugs*. 3:309-314 (2003)
- Gelber A.C., Klag M.J., Mead L.A., et al. Gout and risk for subsequent coronary heart disease. The Meharry-Hopkins Study. *Arch Intern Med*. 157:1436-1440 (1997)
- Gemici C. Tumour lysis syndrome in solid tumors. *Clin Oncol (R Coll Cardiol)*. 18:773-780 (2006)
- Gentili A. Advanced imaging of gout. *Sem Musculoskelet Radiol*. 7:165-174 (2003)
- Gentle M.J. Sodium urate arthritis: effects on the sensory properties of articular afferents in the chicken. *Pain*. 70:245–51 (1997)
- Gerhardt U., Grosse Huttmann M., Hohage H. Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Clinical transplantation*. 13:375–9 (1999)
- German, Austrian and Swiss Societies of Nutrition. Reference values for nutrient intake. Frankfurt (2000)
- Gerster J.C., Landry M., Duvoisin B., Rappoport G. Computed tomography of the knee joint as an indicator of intraarticular tophi in gout. *Arthritis Rheum*. 39:1406-1409 (1996)
- Gertler M.M., Driskell M.M., Bland E.F., Garn S.M., Learman J., Levine S.A., Sprague H.B., White P.D. Clinical aspects of coronary heart disease; an analysis of 100 cases in patients 23 to 40 years of age with myocardial infarction. *Journal of American Medicine Association*. 146(14):1291-1295 (1951)

- Gertler M.M., Garn S.M., Levine S.A. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Annals Internal Medicine*, 34:1421–1431 (1951)
- Gesek F.A., School Werth A.C. Insulin increases Na⁺/H⁺ exchange activity in proximal tubules from normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol*. 260:F695–F703 (1991)
- Ghadirian P., Shatenstein B., Verdy M., Hamet P. The influence of dairy products on plasma uric acid in women. *Eur J Epidemiol*. 11:275–281 (1995)
- Giamalva D., Chhurch D.F., Pryor W.A. A comparison of the rates of ozonation of biological antioxidants and oleate and linoleate esters. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 133:773-779 (1985)
- Gibson T, Highton J, Potter C, Simmonds HA. Renal impairment and gout. *Annals of Rheumatic Disease*. 39:417-23 (1980)
- Gibson T., Rodgers A.V., Potter C., Simmonds H.A. Allopurinol treatment and its effect on renal function in gout: a controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 41: 59-65 (1982)
- Gibson T., Rodgers A.V., Simmonds H.A., Court-Brown F., Todd E., Meilton V. A controlled study of diet in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 42:123-127 (1983)
- Gibson T., Rodgers A.V., Simmonds H.A., Toseland P. Beer drinking and its effect on uric acid. *Br J Rheumatol*. 23:203–209 (1984)
- Gillum R.F. The association of the ratio of waist to hip girth with blood pressure, serum cholesterol and serum uric acid in children and youths aged 6–17 years. *J Chronic Dis*. 40:413– 420 (1987)
- Ginsberg M.H., Kozin F.O., Malley M., Mc Carty D.J. Release of platelet constituents by monosodium urate crystals. *Journal of Clinical Investigatin..* 60:999–1007 (1997)
- Giovannucci E., Colditz G., Stampfer M.J., et al. The assessment of alcohol consumption by a simple self-administered questionnaire. *Am J Epidimiol*. 133(8):810-817 (1991)
- Goldberg I.J., Mosca L., Piano M.R., Fisher E.A. AHA Science Advisory: wine and your heart. *Circulation*. 103:472–475 (2001)

- Gonzalez A.A., Puig J.G., Jimenez M.L., Casas E., Capitan M.C. Should dietary restrictions always be prescribed in the treatment of gout? *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 253A:243–6. (1989)
- Gonzalez E.B., Miller S.B., Agudelo C.A. Optimal management of gout in older patients. *Drugs Aging*. 4: 128-134 (1994)
- Gordon C, Swan A, Dieppe P. Detection of crystals in synovial fluids by light microscopy: sensitivity and reliability. *Ann Rheum Dis*. 48:737-742 (1989)
- Gores P.F., Fryd D.S., Sutherland D.E., Najarian J.S., Simmons RL. Hyperuricemia after renal transplantation. *American Journal of Surgery*. 156:397–400 (1988)
- Gougoura S., Nikolaidis M.G., Kostaropoulos I.A. Jamurtas A.Z., Koukoulis G., Kouretas D. Increased oxidative stress indices in the blood of children swimmers. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 100: 235-239 (2007)
- Gout. Prodigy Guidance - Gout. <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance>. Ημερομηνία εισαγωγής: 20 Febr 2012
- Grahame R., Scott J.T. Clinical survey of 354 patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 29:461-468 (1970)
- Greenfield T.K., Midanik L.T., Rogers J.D. A 10-year national trend study of alcohol consumption, 1984-1995: is the period of declining drinking over? *Am J Public Health*. 90:47–52 (2000)
- Green H.J., Jones S., Ball-Burnett M., Fraser I. Early adaptations in blood substrates, metabolites, and hormones to prolonged exercise training in man. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 69: 1222-1229 (1991)
- Greer F., Hudson R., Ross R., Graham T. Caffeine ingestion decreases glucose disposal during a hyperinsulinemic-euglycemic clamp in sedentary humans. *Diabetes*. 50:2349–2354 (2001)
- Griebisch A., Zöllner N.. Effect of ribomononucleotides given orally on uric acid production in man. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 41(2):443–449 (1974)
- Grigoresco C., Rizkalla S.W., Halfon P., Bornet F., Fontvieille A.M., Bros M., Dauchy F., Tchobroutsky G., Slama G. Lack of detectable deleterious effects on metabolic control of daily fructose ingestion for 2 mo in NIDDM patients. *Diabetes Care*. 11(7):546-550 (1988)

- Groff G.D., Franck W.A., Raddatz D.A. Systemic steroid therapy for acute gout: a clinical trial and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 19: 329-336 (1999)
- Gropper S.S., Smith J.L., Groff J.L. Διατροφή & Μεταβολισμός 2. Αθήνα. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης. 221-227 (2007)
- Gross L.S., Li L., Ford E.S, Liu S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr.* 79:774–779 (2004)
- Groussard C., Machefer G., Rannou F., Faur H., Zouhal H., Sergent O. Physical fitness and plasma non-enzymatic antioxidant status at rest and after a wingate test. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 28: 79-92 (2003)
- Grundy S.M., Brewer H.B., Cleeman J.I., Smith S.C., Lenfant C. the American Heart Association, and the National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition [review]. *Circulation.* 109:433–8 (2004)
- Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., Gordon D.J., Krauss R.M., Savage P.J., Smith S.C., Spertus J.A., Costa F. American Heart Association, National Heart, Lung, Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 112:2735-2752 (2005)
- Golembiewska E., Ciechanowski K., Safranow K., Kedzierska K., Kabat-Koperska J. Renal handling of uric acid in patients with type 1 diabetes in relation to glycemetic control. *Arch Med Res.* 36:32–5 (2005)
- Google Books. Famous Chemists. Ηλεκτρονική διεύθυνση:
http://books.google.gr/books?id=eLSTNjtr4xUC&pg=PA54-IA2&lpg=PA54-IA2&dq=Carl+Wilhelm+Scheele+his+family+had+11+children&source=bl&ots=a3JUTx3WOH&sig=pn6_RKpZ9XFx-CxZBFaxRc9hJBg&hl=el&ei=hQ6RTKWVFMWVswbN4vS0AQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=6&ved=0CDEQ6AEwBQ#v=onepage&q&f=false
 Πρόσβαση: 17 July 2010

- Gupta S.J. Crystal induced arthritis: an overview. *Journal of Indian Rheumatology Association*. 10 : 5 - 13 (2002)
- Gutman A.B. The past four decades of progress in the knowledge of gout, with an assessment of the present status. *Arthritis Rheum*. 16:431-445 (1973)
- Gutman A.B., Yu T. Urinary ammonium excretion in primary gout. *Journal of Clinical Investigation*. 44:1474-1481 (1965)
- Gyoery A.Z., Stewart J.H., George C.R.P., Tiller D.J., Edwards K.D.G. Renal tubular acidosis, acidosis due to hyperkalaemia, hypercalcaemia, disordered citrate metabolism and other tubular dysfunctions following human renal transplantation. *Q J Med*. 38: 231– 254 (1969)
- Hajjar I., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988- 2000. *JAMA*. 290:199–206 (2003)
- Halla J.T., Ball G.V. Saturnine gout: a review of 42 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 11:307-314 (1982)
- Hall A.P., Barry P.E., Dawber T.R., McNamara P.M. Epidemiology of gout and hyperuricemia. *Am J Med*. 42:27-37 (1967)
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press (1999)
- Hallstrom H., Wolk A., Glynn A., Michaelsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int*. 17:1055–1064 (2006)
- Hande K.R., Noone R.M., Stone W.J. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *American Journal of Medicine*. 76:47-56 (1984)
- Hansen J.M., Fogh-Andersen N., Leyssac P.P., Strandgaard S. Glomerular and tubular function in renal transplant patients treated with and without cyclosporin A. *Nephron*. 80: 450–457 (1998)
- Haralambie G., Senser L. Metabolic changes in man during long-distance swimming. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 43:115-125 (1980)
- Harris M.D., Siegel L.B., Alloway J.A. Gout and hyperuricemia. *Am Fam Physician*. 59:925-934 (1999)

- Harrold LR, Yood RA, Mikuls TR et al. Sex differences in gout epidemiology: evaluation and treatment. *Ann Rheum Dis.* 65:1368–72 (2006)
- Mycek M.J Harvey R. A., Champe P.C. Φαρμακολογία. 2^η έκδοση επιστημονικές εκδόσεις Παρισσιανού Α.Ε. Αθήνα. 455-472 (2003)
- Hasselbacher P. Variation in synovial fluid analyses by hospital laboratories. *Arthritis Rheum.* 30:637- 642 (1987)
- Hatfield P.J., Simmonds H.A. Uric acid and the kidney: Current concepts. *Guy's Hospital Reports*, 123: 271-97 (1974)
- Hathcock J.N., Azzi A., Blumberg J., Bray T., Dickinson A., Frei B., Jialal I., Johnston C.S., Kelly F.J., Kraemer K., Packer L., Parthasarathy S., Sies H., Traber M.G. Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes. *Am J Clin Nutr.* 81:736–745 (2005)
- Hawkins D.W., Rahn D.W. Gout and hyperuricemia. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach.* 4th ed. Stamford, Conn: Appelton Q Lange. 1460-1465 (1999)
- Hayden M.R., Tyagi S.C. Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle. *Nutr Metab (Lond).* 1:10 (2004)
- Healey L.A. The epidemiology of Filipino hyperuricemia. Gout, hyperuricemia and other crystal-associated arthropathies. New York. 121-126 (1999)
- HealthGuidance. Advantages of Exercise. Ηλεκτρονική Διεύθυνση: <http://www.healthguidance.org/entry/4349/1/Advantages-of-Exercise.html>. Πρόσβαση: 28 November 2010
- Heinonen I.M., Meyer A.S., Frankel E.N. Antioxidant activity of berry phenolics on human low-density lipoprotein and liposome oxidation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 46: 4107–4112 (1998)
- Heise G.W., Muller G.W. Contributions on the formation and dissolution of urinary calculi. *Urologe.* 5:171–177 (1966)
- Hellsten Y., Svensson M., Sjodin B. Allantoin formation and urate and glutathione exchange in human muscle during submaximal exercise. *Free Radical Biological Medicine.* 31:1313–1322 (2001)

- Hellsten Y., Tullson P. C., Richter E. A., Bangsbo J. Oxidation of urate in human skeletal muscle during exercise. *Free Radical Biological Medicine*. 22:169–174 (1997)
- Hellsten-Westling Y., Kaijser L., Ekblom B., Sjodin B. Exchange of purines in human liver and skeletal muscle with short-term exhaustive exercise. *American Journal of Physiology*. 266 (11): 81-86 (2004)
- Hellsten-Westling Y., Norman B., Balsom P.D., Sjodin B. Decreased resting levels of adenine nucleotides in human skeletal muscle after high-intensity training. *Journal of Applied Physiology*. 74: 2523-2528 (1993)
- Hellsten-Westling Y., Sollevi A., Sjodin B. Plasma accumulation of hypoxanthine, uric acid and creatine kinase following exhausting runs of differing durations in man. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 62: 380-384 (1991)
- Hernan M.A., Takkouche B., Caamano-Isorna F., Gestal-Otero J.J. A metaanalysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 52:276–284 (2002)
- Hesse A., Tiselius HG., Jahnen A. Urinary stones. Diagnosis, treatment, and prevention of recurrence. Basel (2002)
- Hippocrates: The Genuine Works of Hippocrates, vol I and II. Translated and edited by Adams F. New York: Wood. (1886)
- His W.J. Schicksal und wirkungendes sauren harnsauren natrons in bauch und gelenkhohle das kaninchens. *Dtsch Arch Klin Med* 67:81-108 (1900)
- Hochberg M.C., Thomas J., Johniene T.D., et al. Racial differences in the incidence of gout: The role of hypertension. *Arthritis Rheum*. 38:628-632 (1995)
- Hollman P.C., Katan M.B. Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability. *Food and Chemical Toxicology*. 37: 937–942 (1999)
- Hoyer P.F., Lee I.J., Oemar B.S., Krohn H.P., Offner G. Brodehl J. Renal handling of uric acid under cyclosporin A treatment. *Pediatr Nephrol*. 2: 18–21 (1988)
- Huang H.Y., Appel L.J., Choi M.J., Gelder A.C., Charleston J., Nokrus E.P., Miller E. R. The Effects of Vitamin C Supplementation on Serum Concentrations of Uric Acid. *Arthritis & Rheumatism*. 52(6):1843-1847 (2005)
- Huang Z., Willett W.C., Manson J.E., et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Annals of Internal Medicine*. 128:81–88 (1998)

- Hu F.B., Rimm E., Smith-Warner S.A., Feskanich D., Stampfer M.J., Ascherio A. et al. Reproducibility and validity of dietary patterns assessed with a food-frequency questionnaire. *American Journal of Clinical Nutrition*. 69:243–9 (1999)
- Hu F.B., Rimm E.B., Stampfer M.J., Ascherio A., Spiegelman D., Willett W.C. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr*. 72:912–921 (2000)
- Hu F.B., Stampfer M.J., Manson J.E., et al. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 70:1001–1008 (1999)
- Hu F.B., Stampfer M.J., Manson J.E., Rimm E.B., Colditz G.A., Rosner B.A., Speizer F.E., Hennekens C.H., Willett W.C. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *Br Med J*. 317:1341–1345 (1998)
- Hu F.B., Stampfer M.J. Nut consumption and risk of coronary heart disease: a review of epidemiologic evidence. *Curr Atheroscler Rep*. 1:204–209 (1999)
- Hui W.S., Liu Z., Ho S.C. Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 25(6):375-84 (2010)
- Hung H.C., Joshipura K.J., Jiang R., Hu F.B., Hunter D., Smith-Warner S.A., Colditz G.A., Rosner B., Spiegelman D., Willett W.C. Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. *J Natl Cancer Inst*. 96:1577–1584 (2004)
- Hu P., Seeman T.E., Harris T.B., Reuben D.B. Is serum uric acid level associated with all-cause mortality in high-functioning older persons: McArthur studies of successful aging? *Journal of American Geriatrics Society*, 49:1679–1684 (2001)
- Huttunen J.K., Makinen K.K., Scheinin A. Turku sugar studies XI. Effects of sucrose, fructose and xylitol diets on glucose, lipid and urate metabolism. *Acta Odontol Scand*. 34(6):345-351 (1976)
- Hwu C.M., Fuh J.L., Hsiao C.F., Wang S.J., Lu S.R., Wei M.C., Kao W.Y., Hsiao L.C., Ho L.T. Waist circumference predicts metabolic cardiovascular risk in postmenopausal Chinese women. *Menopause*. 10:73–80 (2003)
- Imanishi M., Ikegami M., Ishii T. et al. Clinical studies on hyperuricemia and gout after transplantation. *Acta Urol Jpn*. 36: 893–896 (1990)
- Inokuchi T., Tsutsumi Z., Takahashi S., Ka T., Moriwaki Y., Yamamoto T. Increased frequency of metabolic syndrome and its individual metabolic

- abnormalities in Japanese patients with primary gout. *J Clin Rheumatol.* 16: 109_12 (2010)
- International Agency for Research on Cancer. Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 51:41–206 (1991)
 - Invitti C., Maffeis C., Gilardini L., Pontiggia B., Mazzilli G., Girola A., Sartorio A., Morabito F., Viberti G.C. Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond).* 30:627– 633 (2006)
 - Iribarren N C., Folsom A.R., Eckfeldt J.H., Mc Govern P.G., Nieto F.J. Correlates uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: The ARIC study: Atherosclerosis risk in communities. *Stroke.* 29:635–639 (1999)
 - Iseki K., Ikemiya Y., Inoue T., Kinjo K., Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *American Journal of Kidney Disease.* 44:642-650 (2004)
 - 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.* 24:691-697 (2001)
 - Ishani A., Granditis G.A., Grimm R.H., et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *Journal of American Society of Nephrology.* 17:1444-1452 (2006)
 - Ishizaka N., Ishizaka Y., Toda E., Nagai R., Yamakado M. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 25: 1038–1044 (2005)
 - Iuliano L. The oxidant stress hypothesis of atherogenesis. *Lipids.* 36: 41- 44 (2001)
 - Izzo J.L. Hypertension in the metabolic syndrome and diabetes: pathogenesis, clinical studies, and treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 5(4):3–10 (2003)
 - Jacob R.A., Spinozzi G.M., Simon V.A., Kelley D.S., Prior R.L., Hess-Pierce B., Kader A.A. Consumption of Cherries Lowers Plasma Urate in Healthy Women - Human Nutrition and Metabolism Research Communication. *The Journal of Nutrition.* 1826-1829 (2003)

- Jacob S., Henriksen E.J., Schiemann A.L., et al. Enhancement of glucose disposal in patients with type 2 diabetes by alpha-lipoic acid. *Arzneimittelforschung*. 45:872–874 (1995)
- Jackson M. Exercise and oxygen radical production by muscle. *Handbook of oxidants and antioxidants in exercise*. 57–68 (2002)
- Jansen T.L., Reinders M.K. Gout in clinical practice, *Rheumatology protocols handbook. A concise guide to practice*. Utrecht: Academic Pharmaceutical Productions BV. 113-34 (2007)
- Jarasch E.D., Grund C., Bruder G., Heid H.W., Keenan T.W. Localization of xanthine oxidase in mammary-gland epithelium and capillary endothelium. *Cell*. 25:67-82 (1981)
- Jarasch E.D., Bruder G., Heid H.W. Significance of xanthine oxidase in capillary endothelial cells. *Acta Physiol Scand Suppl*. 548:39-46 (1986)
- Jelley MJ., Wortmann R. Practical steps in the diagnosis and management of gout. *BioDrugs*. 14:99–107 (2000)
- Jiang R., Manson J.E., Stampfer M.J., Liu S., Willett W.C., Hu F.B. Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women. *J Am Med Assoc*. 288:2554– 2560 (2002)
- Johnson C.M., Wilson D.M., O'Fallon W.M. et al: Renal stone epidemiology: A 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney International*. 16:624-631, (1996)
- Johnston K.L., Clifford M.N., Morgan L.M. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. *Am J Clin Nutr*. 78: 728–733 (2003)
- Johnson R.J., Feig D.I., Herrera-Acosta J., Kang D.H. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension*, 45:18–20 (2005)
- Johnson R.J., Kang D.H., Feig D., Kivlighn S., Kanellis J., Watanabe S., Tuttle K.R., Rodriguez-Iturbe B., Herrera-Acosta J., Mazzali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 41:1183–90 (2003)
- Johnson R.J., Kivlighn S.D., Kim Y-G., Suga S., Fogo A.B. Re-appraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular and renal disease. *American Journal of Kidney Disease*. 33:225-234 (1999)

- Johnson R.J., Rideout B.A. Uric acid and diet—insights into the epidemic of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 350:1071-1073 (2004)
- Jordan K.M., Cameron J.S., Snaith M., et al.: British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG): British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford).* 46: 1372–4 (2007)
- Joost P.H. Drenth and Jos WM van der Meer. The Inflammasome- A Linebecker of Innate Defense– *N ENGL J MED.* 355:730-2 (2006)
- Journal of the American Medical Association. Carl Wilhelm Scheele (1742-1786) Swedish Chemist the Discovery of Oxygen, Chlorine, Uric Acid and Barium Compounds. Ηλεκτρονική διεύθυνση: Error! Hyperlink reference not valid. Πρόσβαση: 17 July 2010
- Kahl L., Thompson M.E., Griffith B.P. Gout in the heart transplant recipient: Physiologic puzzle and therapeutic challenge. *Am J Med.* 87: 289–294 (1989)
- Kampman E., Slattery M.L., Caan B., Potter J.D. Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk (United States). *Cancer Causes Control.* 11:459–466 (2000)
- Kanbay M., Ozkara A., Selcoki Y., Isik B., Turgut F., Bavbek N., Uz E., Akcay A., Yigitoglu R., Covic A. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *International Urology and Nephrology.* 39:1227–33 (2007)
- Kaneko K., Fujimori S., Akaoka I. Changes caused by ethanol intake on metabolism of hypouricemic agents (combination of allopurinol and benzbromarone). *Adv Exp Med Biol.* 309 (1):139–142 (1991)
- Kanellis J., Kang D.H. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol.* 25:39–42 (2005)
- Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 13:2888–97 (2002)
- Kang D.H., Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin Nephrol.* 25:43–9 (2005)
- Kanneganti T.D., Lamkanfi M., Kim Y.G., Chen G., Park J.H., Franchi L., Vandenabeele P., Nunez G. Pannexin-1-mediated recognition of bacterial

- molecules activates the cryopyrin inflammasome independent of Toll-like receptor signaling. *Immunity*. 26: 433–443 (2007)
- Kaneko K., Fujimori S., Akaoka I. Changes caused by ethanol intake on metabolism of hypouricemic agents (combination of allopurinol and benzbromarone). *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 309(1):139-142 (1991)
 - Kargotich S., Goodman C., Keast D., Fry RW., Garcia-Webb P., Crawford P.M. Influence of exercise-induced plasma volume changes on the interpretation of biochemical data following high-intensity exercise. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 7: 185-191 (1997)
 - Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A.S., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York: McGraw-Hill Professional Publishing (2004)
 - Kawamoto R., Tomita H., Oka Y., Ohtsuka N. Relationship between serum uric acid concentration, metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Intern Med*. 45:605– 614 (2006)
 - Kaya M., Moriwaki Y., Ka T., Inokuchi T., Yamamoto A., Takahashi S. Plasma concentrations and urinary excretion of purine bases (uric acid, hypoxanthine and xanthine) and oxypurinol after rigorous exercise. *Metabolism*. 5:103-107 (2006)
 - K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Disease*. 39(2):1-266 (2002)
 - Keijzers G.B., De Galan B.E., Tack C.J., Smits P. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*. 25:364–369 (2002)
 - Keiler T., Hesse A. Cross-over study of the influence of bicarbonaterich mineral water on urinary composition in comparison with sodium potassium citrate in healthy male subjects. *British Journal of Nutrition*. 84:865–871 (2000)
 - Keith M.P., Gilliland W.R. Update in the Management of gout. *Am J Med*. 120: 221-4 (2007)
 - Kela U., Vijayvargiya R., Trivedi C.P. Inhibitory effects of methylxanthines on the activity of xanthine oxidase. *Life Sci*. 27:2109–2119 (1998)
 - Kellgren J.H., Jeffrey M.R., Ball J.F. eds. *The Epidemiology of Chronic Rheumatism*. Oxford: Blackwell Scientific. Vol I, 327 (1963)

- Kelly W.N., Wortmann R.L. Gout and hyperuricemia. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. Textbook of rheumatology. Philadelphia: Saunders. 1313–51 (1997)
- Kelsey M., Jordan J., Stewart C., Snaith M., Zhang W., Doherty M., Seckl J., Hingorani A., Jaques R., Nuki G. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology*. 1-17 (2007)
- Kenneth G. S., Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Research & Therapy*. 8 (1):S2 (2006)
- Kerolus G., Clayburne G., Schumacher H.R. Is it mandatory to examine synovial fluids promptly after arthrocentesis? *Arthritis Rheum*. 32:271-278 (1989)
- Kerr L.D. Inflammatory arthritis in the elderly. *Mout Sinai Journal of Medicine*. 70:23-26 (2003)
- Ketelhut R.G., Ketelhut K., Messerli F.H., Badtke G. Fitness in the fit: does physical conditioning affect cardiovascular risk factors in middle-aged marathon runners?. *European Heart Journal*. 17: 199-203 (1996)
- Keul J., Doll E. Oxidative energy supply. Energy metabolism of human muscle. *Karger*. 52–57 (1972)
- K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Disease*. 39(2):1-266 (2002)
- Kim K.Y., Schumacher H.R., Hunsche E., Wertheimer A.I., Kong S.X. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. *Clinical Therapeutics*. 25(6):1593–617 (2003)
- Kinsey D., Walther R., Sise H.S., Whitelaw G., Smithwick R. Incidence of hyperuricemia in 400 hypertensive subjects. *Circulation*, 24:972–3 (1961)
- Kiyohara C., Kono S., Honjo S. et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. *Br J Nutr*. 82:125–130 (1999)
- Klein R., Klein B.E., Cornoni J., Maready J., Cassel J.C., Tyroler H.A. Serum uric acid, Georgia. *Archives Internal Medicine*, 132:401-410 (1973)
- Klemp P, Stansfield SA, Castle B, Robertson M.C. Gout is on the increase in New Zealand. *Ann Rheum Dis*. 56:22–6 (1997)

- Klivenberg J.R., Gonick H., Dornfeld L. Renal function abnormalities in patients with asymptomatic hyperuricemia. *Arthritis Rheum.* 18:725–30 (1975)
- Klisic J., Hu M.C., Nief .V, Reyes L., Fuster D., Moe O.W., Ambühl P.M. Insulin activates the Na⁺/H⁺ exchanger 3 (NHE3): Biphasic response and glucocorticoiddependence. *Am J Physiol.* 283:F532–F539 (2002)
- Knekt P., Ritz J., Pereira M.A., O'Reilly E.J., Augustsson K., Fraser G.E., Goldbourt U., Heitmann B.L., Hallmans G., Liu S., Pietinen P., Spiegelman D., Stevens J., Virtamo J., Willett W.C., Rimm E.B., Ascherio A. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr.* 80:1508– 1520 (2004)
- Kocaman S.A., Sahinarslan A., Cemri M., Timurkaynak T., Boyaci B., Cengel A. Independent relationship of serum uric acid levels with leukocytes and coronary atherosclerotic burden. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Disease.* 19: 729–35 (2009)
- Kolassa N., Pflieger K., Rummel W. Specificity of adenosine uptake into the heart and inhibition by dipyridamole. *European Journal of Pharmacology.* 9:265-268 (1970)
- Kolonel L.N., Hankin J.H., Whittemore A.S., Wu A.H., Gallagher R.P., Wilkens L.R., John E.M., Howe G.R., Dreon D.M., West D.W., Paffenbarger R.S. .Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 9:795–804 (2000)
- Komoriya K., Osada Y., Hasegawa M. et al. Hypouricemic effect of allopurinol and the novel xanthine oxidase inhibitor TEI-6720 in chimpanzees. *European Journal of Pharmacology.* 250:455-460 (1993)
- Kraemer W.J., Ratamess N.A., Volek J.S., Hakkinen K., Rubin M.R., French D.N. The effects of amino acid supplementation on hormonal responses to resistance training overreaching. *Metabolism.* 55: 282-291 (2006)
- Kramer H.J., Choi K.H., Atkinson K., Stampfer M., Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis in men: The Health Professionals' Follow-Up Study. *Kidney International.* 64:1022-1026 (2003)
- Kramer H.M., Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1997. *Am J Kidney Dis.* 40:37-42 (2002)

- Kreutzer E.R., Folkert V.W. Etiology diagnosis of renal calculus disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2:949-955 (1993)
- Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation.* 106:2747–2757 (2002)
- Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout, review. *Rheumatology.* 49:1229–1238 (2010)
- Krishnan E., Baker J.F., Furst D.E., Schumacher H.R. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* 54:2688_96 (2006)
- Krishnan E., Svendsen K., Neaton J.D., et al. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* 168:1104– 1110 (2008)
- Krivosikova Z., Spustova V., Dzurik R. Participation of P dependent and P independent glutaminases in rat kidney ammoniogenesis and their mediation by metabolic acidosis, hippurate and insulin. *Physiol Res.* 47:177–183 (1998)
- Kroll K., Bukowski T.R., Schwartz L.M., Knoepfler D., Basingthwaighte J.B. Capillary endothelial transport of uric acid in guinea pig heart. *American Journal of physiology.* 262(8):420-431 (1992)
- Kuchan M.J., Ostrom K.M., Smith C., Peter E. Hu P.E. Influence of Purine Intake on Uric Acid Excretion in Infants Fed Soy Infant Formulas. *Journal of the American College of Nutrition.* 19 (1):16–22 (2000)
- Kuo C.S., Hwu C.M., Chiang S.C., Hsiao L.C., Weih M.J., Kao W.Y., Lee S.H., Kwok C.F., Ho L.T. Waist circumference predicts insulin resistance in offspring of diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab.* 15:101–8 (2002)
- Kuo C.F., See L.C., Luo S.F., Ko Y.S., Lin Y.S., Hwang J.S., Lin C.M., Chen H.W., Yu K.H. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology.* 49:141-6 (2010)
- Kutzing M.K., Firestein B.L. Altered uric acid levels and disease states. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 324: 1–7 (2008)
- Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka "mie- Hyperurika" miesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin.* 44:105-127 (1923)
- Laine J., Holmberg C. Tubular effects of cyclosporine in pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 28: 2104–2106 (1996)
- Laine J., Holmberg C. Mechanisms of hyperuricemia in cyclosporine-treated renal transplanted children. *Nephron.* 74: 318– 323 (1996)

- Laires M.J., Madeira F., Sergio J., Colaco C., Vaz, C., Felisberto G.M. Preliminary study of the relationship between plasma and erythrocyte magnesium variations and some circulating pro-oxidant and antioxidant indices in a standardized physical effort. *Magnesium Research*. 233-238 (1993)
- Lally E.V., Ho G., Kaplan S.R. The clinical spectrum of gouty arthritis in women. *Arch Intern Med*. 146: 2221-2225 (1986)
- Lally E.V., Zimmerman B., Ho G., Kaplan S.R. Uratemediated inflammation in nodal arthritis: clinical and roentgenographic correlations. *Arthritis Rheum*. 32:86-90 (1989)
- Lam C., Lim K.H., Kang D.H., Karumanchi S.A. Uric acid and preeclampsia. *Semin Nephrol*, 25:56–60 (2005)
- Lasekan J.B., Ostrom K.M., Jacobs J.R., Blatter M.M., Ndife L.I., Gooch W.M., Cho S. Growth of newborn, term infants fed soy formulas for one year. *Clinical Pediatrics*. 38:563–571 (1999)
- Lawrence E.N. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 75 (5): 13-16 (2008)
- Lawry G.V., Fan T.P., Bluestone R. Polyarticular versus monoarticular gout: a prospective analysis of clinical features. *Medicine (Baltimore)*. 67:335-342 (1988)
- Laws A., Reaven G.M. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med*. 231:25–30 (1992)
- Lee J., Sparrow D., Vokonas P.S., Landsberg L., Weiss S.T. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity–insulin resistance syndrome. *The Normative Aging Study*. *Am J Epidemiol*. 142:288–94 (1995)
- Lee S.J., Terkeltaub R.A., Kavanaugh A. The Impact of Alcohol on Hyperuricemia and Gout. *Curr Opin Rheumatol*. 18(2):193-198 (2006)
- Lee W.Y., Park J.S., Noh S.Y., Rhee E.J., Kim S.W., Zimmet P.Z. Prevalence of the metabolic syndrome among 40,698 Korean metropolitan subjects. *Diabetes Res Clin Pract*. 65:143–9 (2004)
- Leitzmann M.F., Stampfer M.J., Willett W.C., Spiegelman D., Colditz G.A., Giovannucci E.L. Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women. *Gastroenterology*. 123:1823–1830 (2002)

- Leitzmann M.F., Willett W.C., Rimm E.B., Stampfer M.J., Spiegelman D., Colditz G.A., Giovannucci E.L. A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men. *J Am Med Assoc.* 281:2106–2112 (1999)
- Le M.T., Shafiu M., Mu W., Johnson R.J. SLC2A9—a fructose transporter identified as a novel uric acid transporter. *Nephrol Dial Transplant.* 23:2746–9 (2008)
- Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N., Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of Internal Medicine.* 130:461-470 (1999)
- Levine W., Dyer A.R., Shekelle R.B., Schoenberger J.A., Stamler J. Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: Findings of the Chicago heart association detection project in industry. *Journal of Clinical Epidemiology*, 42:257–267(1989)
- Levya F., Anker S., Swan J.W., Godslandt I.F., Wingrove C.S., Chua T.P., Stevenson J.C., Coats A.J. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *European Heart Journal*, 18:858-865 (1997)
- Lewis H.B., Dunn M.S., Doisy E.A. Studies in uric acid metabolism. II. Proteins and amino-acids as factors in the stimulation of endogenous uric acid metabolism. *J Biol Chem.* 36:9-26 (1918)
- Lewis W.S. Horace Walpole to Sir Horace Mann. In *The Yale Editions of Horace Walpole's Correspondence*, vol 25. New Haven: Yale University Press. 1937-1983:402. (1873)
- Lyu L., Hsu C., Yeh C., Lee M., Huang S., Chen C. A case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan. *The American journal of clinical nutrition.* 78(4):690-701(2003)
- Lieber C.S., Jones D.P., Losowsky M.S., Davidson C.S. Interrelation of uric acid and ethanol metabolism in man. *J Clin Invest.* 41:1863–1870 (1962)
- Liese A.D., Hense H.W., Lowel H., Doring A., Tietze M., Keil U. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Epidemiology.* 10:391–397 (1999)

- Lin H.Y., Rocher L.L., McQuillan M.A., Schmaltz S., Palella .D., Fox I.H. Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 321:287-292 (1989)
- Lin J.L., Huang P.T. Body lead stores and urate excretion in men with chronic renal disease. *Journal of Rheumatology.* 21:705-709 (1994)
- Lin K.C., Lin H.Y., Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol.* 27:1045-1050 (2000)
- Lippi G., Montagnana M., Franchini M., Favalaro E.J, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta,* 392: 1-7 (2008)
- Li-Yu J., Clayburne G., Sieck M. et al. Treatment of chronic gout, Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *Journal of Rheumatology.* 28:577-80 (2001)
- Locovei S., Scemes E., Qiu F., Spray D.C., Dahl G. Pannexin1 is part of the pore forming unit of the P2X7 receptor death complex, *FEBS Letters.* 581: 483–488 (2007)
- Loeb J.N. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 15:189-192 (1972)
- Loffler W., Grobner W., Zollner N. Influence of dietary protein on serum and urinary uric acid. *Adv Exp Med Biol.* 122(1):209-213 (1980)
- Loffler W., Grobner W., Zollner N. Nutrition and uric acid metabolism: plasma level, turnover, excretion. *Fortschr Urol Nephrol.* 16:8–18 (1981)
- Loffler W., Grobner W., Medina R., Zollner N. Influence of dietary purines on pool size, turnover, and excretion of uric acid during balance conditions. Isotope studies using ¹⁵N-uric acid. *Research in Experimental Medicine.* 181:113-123 (1982)
- Logan J.A., Morrison E., McGill P.E. Serum urate during acute gout. *Br J Rheumatol.* 34(suppl 2):34-40 (1995)
- Logan J.A., Morrison E., McGill P.E. Serum uric acid in acute gout. *Ann Rheum Dis.* 56(11):696-697 (1997)
- Lotito S.B., Frei B. The increase in human plasma antioxidant capacity after apple consumption is due to the metabolic effect of fructose on urate, not apple-derived antioxidant flavonoids. *Free Radic Biol Med.* 37:251-258 (2004)
- Ludwig D.S., Peterson K.E., Gortmaker S.L. Relation between consumption

- of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet*. 357:505–508 (2001)
- Lunam C.A., Gentle M.J. Substance P immunoreactive nerve fibres in the domestic chick ankle joint before and after acute urate arthritis. *Neurosci Lett*. 354:87–90 (2004)
 - Lundsberg L.S. Caffeine consumption. *Caffeine*. Boca Raton, FL: CRC Press. 199–224 (1998)
 - Luksch A., Polak K., Matulla B., Dallinger S., Kapiotis S., Rainer G., Wolzt M., Schmetterer L. Glucose and insulin exert additive ocular and renal vasodilator effects on healthy humans. *Diabetologia*. 44:95–103 (2001)
 - Lutoslawska G., Sendecki W.. Plasma biochemical variables in response to 42-km kayak and canoe races. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 30:406-411 (1990)
 - Lyu L.C., Hsu C.Y., Yeh C.Y., Lee M.S., Huang S.H., Chen C.L. A case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan. *American Journal of Clinical Nutrition*. 78:690–701 (2003)
 - Macdonald I., Keyser A., Pacy D. Some effects, in man, of varying the load of glucose, sucrose, fructose, or sorbitol on various metabolites in blood. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 31:1305-1311 (1978)
 - Machlachlan M.J., Rodnan G.P. Effects of food, fast and alcohol on serum uric acid and acute attacks of gout. *American Journal of Medicine*. 42:38-57 (1967)
 - Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, et al. Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *New England Journal of Medicine*. 321:563–569 (1989)
 - Madore F., Stampeer M.J., Willett W.C., et al. Nephrolithiasis and risk of hypertension in women. *American Journal of Kidney Disease*. 32:802-807 (1998)
 - Mahan L.K., Escott-Stump S. Krause's food, nutrition and diet therapy. Saunders Company. (11^η έκδοση) (2004)
 - Mahan, L.K., Escott-Stump S. (Eds.). Krause's food, nutrition and diet therapy (10th ed.) (2000)
 - Man C.Y., Cheung I.T.F., Cameron P.A., Rainer T.H. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy

- in the treatment of acute goutlike arthritis: A double-blind, randomized, controlled trial. *Annals of Emergency Medicine*. 49(5):670–7 (2007)
- Mandell B.F. Clinical manifestations of hyperuricemia and gout. *Cleve Clin J Med*. 75(Suppl 5): S5-S8 (2008)
 - Mandevilla J.T., Maxfield F.R. Calcium and signal transduction in granulocytes. *Current Opinion Hematology*. 3:63–70 (1996)
 - Marcen R., Gallego N., Orofino L. et al. Impairment of tubular secretion of urate in renal transplant patients on cyclosporin. *Nephron*. 70: 307–313 (1995)
 - Marschall S. Runge., M. Andrew Gregauti. Παθολογία ΙΙ. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. (2006)
 - Martinez-Cordero E, Barriera-Mercado E, Katona G. Eye tophi deposition in gout. *J Rheumatol*. 11:471- 473 (1986)
 - Martinon F., Petrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* (2006)
 - Mastaloudis A., Leonard S.W., Trab M.G. Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise. *Free Radical Biology & Medicine*. 31 (7): 911–922 (2001)
 - Masuo K., Kawaguchi H., Mikami H., Ogihara T., Tuck M.L. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension*. 42:474–80 (2003)
 - Mattix H.J., Curhan G.C. The association between gout and nephrolithiasis: The National Health and Nutrition Examination Survey III. *American Journal of Kidney Disease* 40:37-42 (2002)
 - Matzkies F., Berg G., Madl H. The uricosuric action of protein in man. *Adv Exp Med Bio*. 122:227-231 (1980)
 - Matzkies F., Berg G. The uricosuric action of amino acids in man. *Adv Exp Med Biol*. 76 (2):36-41 (1977)
 - Maxwell S., Cruickshank A., Thorpe G. Red wine and antioxidant activity in serum. *Lancet*. 344:193–194 (1994)
 - Maxwell S.R.J., Lip G.Y.H. Free radicals and antioxidants in cardiovascular disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 44:307–317 (1997)

- Maxwell S.R.J, Thomason H., Sandler D. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation*. 27:484–490 (1997)
- Mazza A., Pessina A.C., Pavei A., Scarpa R., Tikhonoff V., Casiglia E. Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. The Cardiovascular Study in the Elderly. *European Journal of Epidemiology*, 17:1097–1104 (2001)
- Mazzali M., Kannelis J., Han L., Feng L., Xia Y.Y., Chen Q. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 282:F991–F997 (2002)
- McCarty D.J. A historical note: Leeuwenhoek's description of crystals from a gouty tophus. *Arthritis Rheumatology* 1970, 13:414-418 (1970)
- McCarthy D.J. Gout without hyperuricemia. *JAMA*. 4:271-302 (1994)
- McCarty D.J., Hollander J.L. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Annals of Internal Medicine*. 54:452-460 (1961)
- McCarty D.J., Kohn N.N., Faires J.S. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: the 'pseudogout syndrome'. I. Clinical aspects. *Annals of Internal Medicine*. 56:711-737 (1962)
- McGill N.W. Gout and other crystal-associated arthropathies. *Baillieres Best Practice Research of Clinical Rheumatology*. 14: 445-460 (2000)
- McGill N.W. Gout and other crystal arthropathies. *MedJ Aust*. 166:33-38 (1997)
- McGill N.W., York H.F. Reproducibility of synovial fluid examination for crystals. *Aust N Z J Med*. 21: 710-713 (1991)
- Meadows J., Smith R.C., Reeves J., Uric acid protects membranes and linolenic acid from ozone-induced oxidation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 137:536-541 (1986)
- Meigs J.B., Wilson P.W., Nathan D.M., D'Agostino R.B., Williams K., Haffner S.M. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*. 52: 2160-2167 (2003)
- Messerli F.H., Frohlich E.D., Dreslinski G.R., Suarez D.H., Aristimuno G.G. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Annals Internal Medicine*, 93:817-821 (1980)

- Meyer C., Dostou J., Nadkarni V., Gerich J. Effects of physiological hyperinsulinemia on systemic, renal, and hepatic substrate metabolism. *Am J Physiol.* 275:F915–F921, (1998)
- Meyers O.L., Cassim B., Mady G.M. Hyperuricaemia and gout: clinical guidelines. *South African Med J* 93:961–971 (2003)
- Meyers O.L., Montegudo F.S. A comparison of gout in men and women. A 10-year experience. *S Afr Med J.* 70:721-723 (1986)
- Michael Doherty. New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology.* 48:ii2–ii8 (2009)
- Michaud D.S., Fuchs C.S., Liu S., Willett W.C., Colditz G.A., Giovannucci E. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14:138–147 (2005)
- Michaud D.S., Liu S., Giovannucci E., Willett W.C., Colditz G.A., Fuchs C.S. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst.* 94:1293–1300 (2002)
- Mikami T., Yoshino Y., Ito A. Does a relationship exist between the urate pool in the body and lipid peroxidation during exercise?. *Free Radical Research.*, 32:31-39 (2000)
- Miki M., Motoyama T., Mino M. Synergistic inhibition of oxidation in RBC ghosts by vitamins C and E. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 570:474-477 (1989)
- Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, et al. The treatment of asymptomatic hyperuricemia: results from the population- based general practice research database (GPRD). *Arthritis Rheum.*48(suppl 9):S612 (2003)
- Mitch W.E., Johnson M.W., Kirshenbaum J.M., Lopez R.E. Effect of large oral doses of ascorbic acid in uric acid excretion by normal subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 29(3):318-321 (1981)
- Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Current Rheumatology Reports.* 4: 252-256 (2002)
- Møller P., Wallin H., Knudse L.E. Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. *Chemico – Biological Interactions.* 102:17-36 (1996)

- Molnar D., Decsi T., Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 28:1197–1202 (2004)
- Mordente A., Miggianno G.A., Martorana G.E., Meucci E., Santine S.A., Castelli A. Alkaline phosphatase inactivation by mixed function oxidation systems. *Arch. Biochem. Biophys.* 258:176-185 (1987)
- Moriarty J.T., Folsom A.R., Iribarren C., Nieto F.J., Rosamond W.D. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Annals Epidemiology*, 10:136–143(2000)
- Morrow J.D., Hill K.E., Burk R.F., Nammour T.M., Badr K.F., Roberts, L.J. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced *in vivo* in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 87: 9383–9387 (1990)
- Mort F.E., Esana A., Chakmakjian C., Herrington J.D. Tumor lysis syndrome in solid tumors. *Support Cancer Ther.* 2:188-191 (2005)
- Muscelli E., Natali A., Bianchi S., Bigazzi R., Galvan A.Q., Sironi A.M., Frascerra S., Ciociaro D., Ferrannini E. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 9:746–752 (1996)
- Nakagawa T., Hu H., Zharikov S., Tuttle K.R., Short R.A., Glushakova O., Ouyang X., Feig D.I., Block E.R., Herrera-Acosta J., Patel J.M., Johnson R.J. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol.* 290:F625–F631 (2006)
- Nakagawa T., Kang D.H., Feig D., et al. Unearthing uric acid: an ancient factor with recently found significance in renal and cardiovascular disease. *Kidney International.* 69:1722-1725 (2006)
- Nakagawa T., Tuttle K.R., Short R.A., Johnson R.J. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nature Clinical Practice Nephrology.* 1:80–86 (2005)
- Nakajima H., Matsuzawa Y. Introduction of the new guideline for the management of hyperuricemia and gout with special reference to its policy. *Japanese J Clin Med.* 61(1):442–449 (2003)
- Nakanishi N., Suzuki K., Kawashimo H., Nakamura K., Tatara K. Serum uric acid: correlation with biological, clinical and behavioral factors in Japanese men. *J Epidemiol.* 9:99–106 (1999)

- Nakanishi N., Tatara K., Nakamura K., Suzuki K. Risk factors for the incidence of hyperuricaemia: a 6-year longitudinal study of middle-aged Japanese men. *Int J Epidemiol.* 28:888-893 (1999)
- Nakashima M., Uematsu T., Kosuge K., Kanamaru M. Pilot study of the uricosuric effect of DuP-753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 42:333-335 (1992)
- Nan H., Qiao Q., Dong Y. et al. The prevalence of hyperuricemia in a population of the coastal city of Qingdao. *Journal of Rheumatology.* 33:1346-50 (2006)
- Naomi Schlesinger. Diagnosis of Gout: Clinical, Laboratory, and Radiologic Findings. *Am J Manag Care.* 11:S443-S450 (2005)
- National Center for Health Statistics. Analytic and reporting guidelines: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES-III (1988–94). Hyattsville (1996)
- National Institutes of Health. Third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication 01-3670. Bethesda (MD): National Institutes of Health (2001)
- Navolanic P.M., Pui C.H., Larson R.A., Bishop M.R., Pearce T.E., Cairo M.S., et al. Elitek-rasburicase: An effective means to prevent and treat hyperuricemia associated with tumor lysis syndrome. A Meeting Report. *Leukemia.* 17:499-514 (2003)
- Nees S., Bock M., Herzog V., Becker B.F., Des Rosiers C., Gerlach E. The adenine nucleotide metabolism of the coronary endothelium: Implications for the regulation of coronary flow by adenosine. *Adenosine: Receptors and modulation of cell function.* 419-436 (1984)
- Nees S., Herzog V., Becker B.F., Bock M., Des Rosiers C., Gerlach E. The coronary endothelium: A highly active metabolic barrier for adenosine. *Basic Research in Cardiology.* 80:515-529 (1985)
- Neogi T., Ellison R.C., Hunt S., Terkeltaub R., Felson D.T., Zhang Y. Serum uric acid is associated with carotid plaques: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Journal of Rheumatology.* 36:378–84 (2009)

- Neumayr G., Pfister R., Hoertnagl H., Mitterbauer G., Prokop W., Joannidis, M. Renal function and plasma volume following ultramarathon cycling. *International Journal of Sports Medicine*. 26: 2-8 (2005)
- Netea M.G., Kullberg B.J., Blok W.L., Netea R.T., Van Der Meer J.W. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice. *Blood*. 89:577–582 (1997)
- New insights into the epidemiology of gout ii7 Downloaded from rheumatology.oxfordjournals.org by guest on September 7, 2010
- Nguyen S., Choi H.K., Lustig R.H., Hsu C.Y. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *J Pediatr*. 154:807–813 (2009)
- Nicholls A., Scott J.T. Effect of weight-loss on plasma and urinary levels of uric acid. *Lancet*. 2:1223–4 (1972)
- Niggli V. Signaling to migration in neutrophils: importance of localized pathways. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 35:1619–38 (2003)
- Nikolaidis M.G., Paschalis V., Giakas G., Fatouros I.G., Koutedakis Y., Kouretas D. Decreased blood oxidative stress after repeated muscle-damaging exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 39: 1080-1089 (2007)
- Ninomiya J.K., L'Italien G., Criqui M.H., Whyte J.L., Gamst A., Chen R.S. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 109:42–6 (2004)
- Niskanen L.K., Laaksonen D.E., Nyyssonen K., Alfthan G., Lakka H.M., Lakka T.A., Jukka T.S. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: A prospective cohort study. *Archives of Internal Medicine*, 164: 154615–154651(2004)
- NNDB. Carl Wilhelm Scheele. Ηλεκτρονική διεύθυνση: <http://www.nndb.com/people/492/000095207/carl-wilhelm-scheele-1-sized.jpg>. Πρόσβαση: 29 July 2010
- Nriagu J.O. Saturnine gout among Roman aristocrats. Did lead poisoning contribute to the fall of the Empire? *N Engl J Med*. 308:660-663 (1983)
- Nugent C.A. Renal urate excretion in gout studied by feeding ribonucleic acid. *Arthritis and Rheumatism*. 8:671-85 (1965)

- Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal induced inflammation. *Current Rheumatology Reports*. 10: 218-227 (2008)
- Nuki G. Gout. In: Haslett C, Chilvers ER, Hunter JAA & Boon NA Eds: *Davidson's Principles and Practice of Medicine 18th*. Churchill Livingstone. 831-834 (1999)
- Nuki G., Peter A.S. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Research & Therapy*. 8(Suppl 1):S1(2006)
- Nutrition survey 2000. German Society of Nutrition (2000)
- Obermayr R.P., Temml C., Knechtelsdorfer M., Gutjahr G., Kletzmayer J., Heiss S., Ponholzer A., Madersbacher S., Oberbauer R., Klauser- Braun R. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-European population. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 23:1265-1273 (2008)
- Obermayr R.P., Temml C., Gutjahr G., Knechtelsdorfer M., Oberbauer R., Klauser- Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *Journal American of Social Nephrology*. 19: 2407-2413 (2008)
- Obst O., Kammermeier H. Transcapillary gradients of nor-adrenaline and uric acid: Properties of the endothelial cell. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 1 (1990)
- Ornithology. Urinary System, Salt Glands, and Osmoregulation. Ηλεκτρονική Διεύθυνση: http://people.eku.edu/ritchisong/554images/uric_acid.gif. Πρόσβαση: 4 August 2010
- Osei K., Bossetti B. Dietary fructose as a natural sweetener in poorly controlled type 2 diabetes: a 12-month crossover study of effects on glucose, lipoprotein and apolipoprotein metabolism. *Diabet Med*. 6(6):506-511 (1989)
- Osei K., Falko J., Bossetti B.M., Holland G.C. Metabolic effects of fructose as a natural sweetener in the physiologic meals of ambulatory obese patients with type II diabetes. *Am J Med*. 83(2):249-255 (1987).
- Osler W. *Gout: the principles and practice of medicine*. 2nd ed. New York: Appleton. p. 287–95 (1893)
- Owen-Smith B.D., Whyman A.E. Diurnal and nocturnal variations of enteral uricolysis during fasting and refeeding. *Ann Rheum Dis*. 40:523–4 (1981)

- Oyama C., Takahashi T., Oyamada M., Oyamada T., Ohno T., Miyashita M., Saito S., Komatsu K., Takashina K., Takada G. Serum uric acid as an obesity-related indicator in early adolescence. *Tohoku J Exp Med.* 209:257–262 (2006)
- Packer L. Oxidants, antioxidant nutrients and the athlete. *Journal of Sports Sciences.* 15: 353–363 (1997)
- Pak C.Y.C. Etiology and treatment of urolithiasis. *Am J Kidney Dis.* 18:624-637 (1991)
- Pak C.Y., Hayashi Y., Arnold L.H. Heterogeneous nucleation with urate, calcium phosphate and calcium oxalate. *Proc Soc Exp Biol Med.* 153:83–87 (1976)
- Pak C.Y., Sakhaee K., Peterson R.D., Poindexter J.R., Frawley W.H. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int.* 60:757–761 (2001)
- Panchin Y., Kelmanson I., Matz M., Lukyanov K., Usman N., Lukyanov S. A ubiquitous family of putative gap junction molecules". *Current. Biology.* 10 (13): R473–4. (2000)
- Parks J.H., Coe F.L. The financial effects of kidney stone prevention. *Kidney Int.* 50:1706-1712 (1996)
- Pasanisi F., Contaldo F., de Simone G., Mancini M. Benefits of sustained moderate weight loss in obesity. *Nutrition Metabolic Cardiovascular Disease.* 11:401–6 (2001)
- Pasceri V., Cheng J.S., Willerson J.T., Yeh E.T., Chang J. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation.* 103:2531–2534 (2001)
- Pascual E. Gout update: From lab to the clinic and back. *Curr Opin Rheumatol.* 12:213-21 (2000)
- Pascual E. Hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol.* 6:454-458 (1994)
- Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals and low grade inflammation in the synovial fluid of treated gout. *Arthritis Rheum.* 34:141-145 (1991)
- Pascual E., Sivera F. Why is gout so poorly managed? *Ann Rheum Dis.* 1269_70 (2007)
- Patte C., Sakiroglu O., Sommelet D. European experience in the treatment of hyperuricemia. *Semin Hematol.* 38(4):9-12 (2001)
- Peh W.C. Tophaceous gout. Imaging consultation. *Am J Orthop.* 30:665 (2001)

- Pelikanova T., Smrckova I., Krizova J., Stribrna J., Lanska V. Effects of insulin and lipid emulsion on renal haemodynamics and renal sodium handling in IDDM patients. *Diabetologia*. 39:1074–1082 (1996)
- Pellegrini N., Serafini M., Colombi B., et al. Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. *J Nutr*. 133:2812–2819 (2003)
- Pennington J.A. Bowes & Church's food values of portions commonly used (17th ed.). (1998)
- Perez-Ruiz F., Gomez-Ullate P., Amenabar J.J., et al. Longterm efficacy of hyperuricaemia treatment in renal transplant patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 18: 603-606 (2003)
- Perheentupa J., Raivio K. Fructose-induced hyperuricemia. *Lancet*. 2:528-531 (1976)
- Petrie H.J., Chown S.E., Belfie L.M., et al. Caffeine ingestion increases the insulin response to an oral-glucose-tolerance test in obese men before and after weight loss. *Am J Clin Nutr*. 80:22–28 (2004)
- Pham N.M., Yoshida D., Morita M., Yin G., Toyomura K., Ohnaka K., Takayanagi R., Kono S. The Relation of Coffee Consumption to Serum Uric Acid in Japanese Men and Women Aged 49–76 Years. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 1-7 (2010)
- Pillinger M.H., Keenan R.T. Update on the Management of Hyperuricemia and Gout. *NYU Hospital for Joint Diseases*. 66(3):231-9 (2008)
- Pittman JR, Bross MH. Diagnosis and management of gout. *Am Fam Physician*. 59:1799-1806 (1999)
- Perez-Ruiz F., Alonso-Ruiz A., Calabozo M., Herrero-Beites A., Garcia-Erauskin G., Ruiz-Lucea E. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia, A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Annals of Rheumatic Disease*. 57:545–9 (1998)
- Perez-Ruiz F., Gomez-Ullate P., Amenabar J.J., et al. Longterm efficacy of hyperuricaemia treatment in renal transplant patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 18: 603-606 (2003)

- Perez-Ruiz F., Lioté F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? *Arthritis and Rheumatism*. 57:1324-1328 (2007)
- Perez-Ruiz F, Naredo E. Imaging modalities and monitoring measures of gout. *Curr Opin Rheumatol*. 19(2):128-133 (2007)
- Perheentupa J., Raivio K. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet*. 2:528–31 (1967)
- Perkins P., Jones A.C. Gout. *Ann Rheum Dis*. 58:611-617 (1999)
- Perlstein T.S, Gumieniak O., Hopkins P.N., Murphey L.J., Brown N.J., Williams G.H., Hollenberg N.K, Fisher N.D.L. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney International*. 66:1465–1470 (2004)
- Persky V.W., Dyer A.R., Idris-Soven E., Stamler J., Shekelle R.B., Schoenbereger J.A., Berkson D.M., Lindberg H.A. Uric acid: A risk factor for coronary heart disease? *Circulation*. 59:969-977 (1979)
- Petrilli V., Martinon F. The inflammasome, autoinflammatory diseases, and gout—Elsevier, *Joint Bone Spine*. 74:571-576 (2007)
- Petrocelli A, Wong AL, Sweezy RL. Identification of pathological synovial fluid crystals on gram stain. *J Clin Rheumatol*. 4:103-105 (1998)
- Pickering L.K., Granoff D.M., Erickson J.R., Masor M.L., Cordle C.T., Schaller J.P., Winship T.R., Paule C.L., Hilty M.D. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics*. 101:242–249 (1998)
- Pittman R.J., Pharm D., Michael H.B. *Diagnosis and Management of Gout*. American Family Physician (1999)
- Poor G., Mituszova M. History, classification and epidemiology of crystal-related arthropathies. In: Hochberg M.C., Silman A.J., Smolen J.S., Weinblatt M.E., Weisman M.H. *Rheumatology*. Edinburgh: Mosby. 3rd ed, vol 2, 1893–1901 (2003)
- Popp J.D., Bidgood W.D., Edwards N.L. Magnetic resonance imaging of tophaceous gout in the hands and wrists. *Semin Arthritis Rheum*. 25:282-289 (1996)
- Prior R.L., Cao G. In vivo total antioxidant capacity: Comparison of different analytical methods. *Free Radical Biology & Medicine*. 27: 1173-1181 (1999)

- Pui C.H. Urate oxidase in the prophylaxis or treatment of hyperuricemia: The United States experience. *Semin Hematol.* 38(4):13-21 (2001)
- Puiga J.G., Ruilopeb L.M. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension, *Journal of Hypertension*, 17 (7): 869-872(1999)
- Puig J.G., Fox I.H. Ethanol-induced activation of adenine nucleotide turnover. Evidence for a role of acetate. *Journal Clinical Investigation.* 74:936-941 (1984)
- Puig J.G., Ruilope L.M. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *Journal Hypertension*, 17:869-872 (1999)
- Quindry J.C., Stone W.L., King J., Broeder C.E. The effects of acute exercise on neutrophils and plasma oxidative stress. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 35:1139-1145 (2003)
- Rafey M.A., Lipkowitz M.S., Leal-Pinto E., Abramson R.G. Uric acid transport. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 12:511-516 (2003)
- Raivio K.O., Becker A., Meyer L.J., Greene M.L., Nuki G., Seegmiller J.E. Stimulation of human purine synthesis de novo by fructose infusion. *Metabolism.* 24:861-869 (1975)
- Ralston S.H., Capell H.A., Sturrock R.D. Alcohol and response to treatment of gout. *BMJ.* 296:1641-1642 (1988)
- Rathmann W., Funkhouser E., Dyer A.R., Roseman J.M. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: The CARDIA study. *Ann Epidemiol.* 8:250-261 (1998)
- Reaven G.M. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 37:1595_607 (1988)
- Reginato A.J., Schumacher H.R. Crystal-associated arthropathies. *Clin Geriatr Med.* 4:295-322 (1988)
- Reinder M.K., Jansen T. Management of hyperuricemia in gout: focus on febuxostat, *Clinical Intervention in Aging.* 5: 7-18 (2010)
- Remer T., Manz F. Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein. *American Journal of Clinical Nutrition.* 59: 1356–1361 (1994)
- Rho Y.H., Choi S.J., Lee Y.H., Ji J.D., Choi K.M., Baik S.H., Chung S.H., Kim C.G., Choe J.Y., Lee S.W., Chung W.T., Song G.G. The prevalence of metabolic

- syndrome in patients with gout: a multicenter study. *J Korean Med Sci.* 20:1029–33 (2005)
- Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 103: 1813–1818 (2001)
 - Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine.* 347:1557–1565 (2002)
 - Rigby A.S., Wood P.H. Serum uric acid levels and gout: what does this herald for the population? *Clin Exp Rheum.* 12:395-400 (1994)
 - Rimm E.B., Giovannucci E.L., Stampfer M.J., Colditz G.A., Litin L.B., Willett W.C. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. *American Journal of Epidemiology* 135:1114-1126 (1992)
 - Rimm E.B., Klatsky A., Grobbee D., Stampfer M.J. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ.* 312:731–736 (1996)
 - Rimm E.B., Stampfer M.J., Giovannucci E., et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *American Journal of Epidemiology.* 141:1117–1127 (1995)
 - Rizkalla S.W., Boillot J., Tricottet V., Fontvieille A.M., Luo J., Salzman J.L., et al. Effects of chronic dietary fructose with and without copper supplementation on glycaemic control, adiposity, insulin binding to adipocytes and glomerular basement membrane thickness in normal rats. *Br J Nutr.* 70:199-209 (1993)
 - Robertson D., Wade D., Workman R., Woosley R.L., Oates J.A. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest.* 67:1111–7 (1981)
 - Robin K. Dore. The gout diagnosis *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* vol 75 S17- S21(2008)
 - Roddy E. Hyperuricemia, Gout, and Lifestyle Factors. *The Journal of Rheumatology.* 35(9): 1689-1691 (2008)

- Roddy E., Mallen C.D., Hider S.L., Jordan K.P. Prescription and comorbidity screening following consultation for acute gout in primary care. *Rheumatology*. 49:105_11 (2010)
- Roddy E., Zhang W., Doherty M. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations. *Ann Rheum Dis*. 66(10):1311-5 (2007)
- Roddy E., Zhang W., Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 3:443–9 (2007)
- Rodnan G.P.. The pathogenesis of aldermanic gout: procatactic role of fluctuations in serum urate concentration in gouty arthritis provoked by feast and alcohol [abstract]. *Arthritis Rheumatology*. 23:737 (1980)
- Rokitzki L., Logemann E., Sagredos A.N., Murphy. M., Wetzel-Roth. W., Keul J. Lipid peroxidation and antioxidative vitamins under extreme endurance stress. *ACTA Physiologica Scandinavica*. 149-158 (1994)
- Rothman K.J. *Modern Epidemiology*. Boston (1986)
- Rosell M., Rennstrom J., Kallner A., Hellenius M.L. Serum urate determines antioxidant capacity in middle-aged men - a controlled, randomized diet and exercise study. *Journal of Internal Medicine*. 246:219–26 (1999)
- Ross R., Dagnone D., Jones P.J., et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Annals Internal Medicine*. 133:92–103 (2000)
- Ross GA, Seegmiller JE. Hyperuricemia and gout: classification, complications and management. *N Engl J Med*. 300:1459-68 (1979)
- Roswitha S., Albrecht H. The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation. *European Journal of Nutrition*. 42(6):332-337 (2003)
- Rothman K.J. *Modern Epidemiology*. Boston (1986)
- Rott K.T., Agudelo C.A. Gout. *Journal of the American Medicine Association*. 289:2857–2860 (2003)
- Rouault T., Caldwell D.S., Holmes E.W. Aspiration of the asymptomatic metatarsophalangeal joint in gout patients and hyperuricemic controls. *Arthritis Rheum*. 25:209-212 (1982)

- Roubenoff R., Klag M.J., Mead L.A., et al. Incidence and risk factors for gout in white men. *JAMA*. 266:3004-3007 (1991)
- Rundles R.W., Wyngaarden J.B., Hitchings G.H. Effects of a xanthine oxidase inhibitor on thiopurine metabolism, hyperuricaemia and gout. *Transaction of the Association of American Physicians*. 76:126–40 (1963)
- Rubin B.R., Burton R., Navarra S. et al, Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120mgr once daily in acute gout a randomized controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 50: 598-606 (2004)
- Saag K.G., Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Research & Therapy*. 8(1): 2, 1-7 (2006)
- Saag K.G., Mikuls T.R. Recent advances in the epidemiology of gout. *Curr Rheumatol Rep*. 7:235-241 (2005)
- Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *New England Journal of Medicine*. 344:3–10 (2001)
- Sahlin K., Tonkonogi M., Soderlund K. Plasma hypoxanthine and ammonia in humans during prolonged exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 80: 417-422 (1999)
- Saint Anselm College. Lecture Notes for Excretory Systems. Ηλεκτρονική διεύθυνση: <http://www.anselm.edu/homepage/jpitocch/genbio/nitrowaste.JPG>. Πρόσβαση: 10 August 2010
- Saito M., Ishimitsu T., Minami J., Ono H., Ohrai M., Matsuoka H.. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 167:73–79 (2003)
- Salazar-Martinez E., Willett W.C., Ascherio A., Manson J.E., Leitzmann M.F., Stampfer M.J., et al. Coffee Consumption and the risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 140:1-8 (2004)
- Salvetti A., Ghiadoni L. Guidelines for antihypertensive treatment: an update after the ALLHAT study. *J Am Soc Nephrol*. 15 (1):51–54 (2004)
- Sakhaee K., Adams-Huet .B, Moe O.W., Pak C.Y. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int*. 62:971–979 (2002)

- Sakhaee K., Nicar M., Hill K., Pak C.Y. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int.* 24:348–352 (1983)
- Sanchez-Lozada L.G., Nakagawa T., Kang D.H., Feig D.I., Franco M., Johnson R.J. Hormonal and cytokine effects of uric acid. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 15:30–33 (2006)
- Sarrafzadegan N., Kelishadi R., Baghaei A., Hussein Sadri G., Malekafzali H., Mohammadifard N., Rabiei K., Bahonar A., Sadeghi M., O’Laughlin J. Metabolic syndrome: An emerging public health problem in Iranian Women: Isfahan Healthy Heart Program. *International Journal of Cardiology.* 131:90-96 (2008)
- Scalapino J.N., Edwards W.D., Steckelberg J.M., Wooton R.S., Callahan J.A., Ginsberg W.W. Mitral stenosis associated with valvular tophi. *Mayo Clin Proc.* 59:509-512 (1984)
- Schachter M. Uric acid and hypertension. *Current Pharmaceutical Desing.* 11:4139–43 (2005)
- Schledewitz K., Boeckner L. My pyramid – Vegetable Group. University of Nebraska (2005)
- Schlesinger N., Baker D.G., Schumacher H.R. Serum urate during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol.* 24:2256-2265 (1997)
- Schlesinger N., Dalbeth N., Perez-Ruiz F. Gout--what are the treatment options? *Expert Opinion Pharmacotherapy.* 10:1319-1328 (2009)
- Schlesinger N., Detry M.A., Holland B.K., et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol.* 29:331–334 (2002)
- Schlesinger N. Diagnosis of gout: clinical, laboratory, and radiologic findings. *Am J Manag Care.* 11:S443-S450 (2005)
- Schlesinger N., Schumacher H.R. Update on Gout. *Arthritis & Rheumatism.* 47(5): 563-565 (2002)
- Schmidt K.H., Hagmaier V., Hornig D., Vuilleumier J.P., Rutishauser G. Urinary oxalate excretion after large intakes of ascorbic acid in man. *Am J Clin Nutr.* 34:305-311 (1981)
- Schreiner O., Wandel E., Himmelsbach F., Galle P.R., Marker-Hermann E. Reduced secretion of proinflammatory cytokines of monosodium urate crystal-stimulated monocytes in chronic renal failure: an explanation foe infrequent gout

- episodes in chronic renal failure patients? *Nephrol Dial Transplant*. 15:644-649 (2000)
- Schulze M.B., Manson J.E., Ludwig D.S., Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C., Hu F.B. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *J Am Med Assoc*. 292:927–934 (2004)
 - Schumacher H.R., Chen L.X. The practical management of gout. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 75 (5): 22-25 (2008)
 - Schumacher H.R. The pathogenesis of gout. *Cleve Clin J Med*. 75(Suppl 5):S2-S4 (2008)
 - Schwartz S: Disease of distinction. Ηλεκτρονική διεύθυνση: http://www.stephanaschwartz.com/PDF/disease_of_distinction.pdf. Πρόσβαση: 25 August 2010
 - Scott J.T. Gout. *Ann Rham Dis*. 42(Suppl 1):16-1& (1983)
 - Scott J.T. Gout: The last 50 years. *J R Sot Med*. 89:634-637 (1996)
 - Secchi L.A. Mechanisms of insulin resistance in rat models of hypertension and their relationships with salt sensitivity. *J Hypertens*. 17:1229–1237 (1999)
 - Seegmiller J.E., Grayzel A.I., Laster L., Liddle L. Uric acid production in gout. *Journal Clinical Investigation*. 40:1304-1314 (1961)
 - Seeram N.P., Momin R.A., Nair M.G., Bourquin, L.D. Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant cyanidin glycosides in cherries and berries. *Phytomedicine*. 8:362–369 (2001)
 - Selby J.V., Friedman G.D., Quesenberry C.P. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol*. 131:1017–27 (1990)
 - Shadick N.A., Kim R., Weiss S., Liang M.H., Sparrow D., Hu H. Effect of low level lead exposure on hyperuricemia and gout among middle aged and elderly men: the Normative Aging Study. *Journal of Rheumatology*. 27:1708-1712 (2000)
 - Sharpe C.R. A case-control study of alcohol consumption and drinking behaviour in patients with acute gout. *Canadian Medical Association Journal*. 131:563-567 (1984)
 - Shekarriz B., Stoller M.L. Uric acid Nephrolithiasis: Current Concepts and Controversies. *American Urological Assosiation*. 168 (4): 1307-1314 (2002)

- Shi-Dou Lin., Dong-Hwa Tsai, Shang-Ren Hsu. Association Between Serum Uric Acid Level and Components of the Metabolic Syndrome. *J Chin Med Assoc.* 69 (11) :512-516 (2006)
- Shin M.H., Holmes M.D., Hankinson S.E., et al. Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94:1301– 1311 (2002)
- Shi Y., Niculescu R., Wang D., Patel S., Davenpeck K., Zalewski A.. Increased NAD(P)H oxidase and reactive oxygen species in coronary arteries after balloon angioplasty. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 21:739–745 (2001)
- Shoji A., Yamanaka H., Kamataki N. A Retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis and Rheumatology.* 51: 321-5 (2004)
- Siegel L.B., Alloway J.A., Nashel D.J. Comparison of adrenocorticotrophic hormone and triamcinolone acetonide in the treatment of acute gouty arthritis. *The Journal of Rheumatology.* 21:1325-1327 (1994)
- Simic M.G., Jovanovic S.V. Antioxidation mechanisms of uric acid. *Journal of the American Chemistry Society.* 111:5778-5782 (1989)
- Simkin P.A., Campbell P.M., Larson E.B. Gout in Heberden's nodes. *Arthritis Rheum.* 26:94-97 (1983)
- Simkin P.A. When, why, and how should we quantify the excretion rate of urinary uric acid? *J Rheumatol.* 28(6):1207-10 (2001)
- Singer J.Z., Wallace S.L. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis and Rheumatism.* 29:82–7 (1986)
- Sjodin B., Hellsten Westing Y., Apple F. Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Medicine.* 10: 236–254 (1990)
- Siu Y.P., Leung K.T., Tong M.K., Kwan T.H. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *American Journal of Kidney Disease.* 47:51-59 (2006)
- Smith R.C., Gore J.Z., Doyle M.P. Degradation of uric acid during autocatalytic oxidation of oxyhemoglobin induced by sodium nitrite. *Free Radical Biology & Medicine.* 11:3730377 (1991)

- Smith R.C., Lawing L.. Antioxidant activity of uric acid and 3-N-ribosyluric acid with unsaturated fatty acids and erythrocyte membranes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 223:166-172 (1983)
- Snaith M.L. ABC of rheumatology Gout, hyperuricaemia, and crystal arthritis. *BMJ*. 310:521-524 (1995)
- Snaith M.L. Gout: diet and uric acid revisited. *Lancet*. 356:525 (2001)
- Sorensen L.B., Levinson D.J.. Original and extrarenal elimination of uric acid in man. *Nephron*. 14:7–20 (1975)
- Sorensen L.F. Gout secondary to chronic renal disease: studies on urate mechanism. *Ann Rheum Dis*. 39:424–30 (1980)
- Soucie J.M., Thum M.J., Coates R.J., McClellan W., Austin H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int*. 46:893-899 (1994)
- Staessen J. The determinants and prognostic significance of serum uric acid in elderly patients of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *American Journal of Medicine*. 90(3):50 (1991)
- Stamatelou K.K., Francis M.E., Jones C.A., Nyberg L.M., Curhan G.C. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int*. 63:1817-1823 (2003)
- Stamp L., Searle M., O'Donnell J., Chapman P. Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem. *Drugs*. 65:2593–611 (2005)
- Star V.L., Hochberg M.C. Prevention and management of gout. *Drugs*. 45:212-22 (1993)
- Stathis C.G., Carey M.F., Snow R.J. The influence of allopurinol on urinary purine loss after repeated sprint exercise in man. *Metabolism*. 54:1269-1275 (2005)
- Stathis C.G., Zhao S., Carey M.F., Snow R.J.. Purine loss after repeated sprint bouts in humans. *Journal of Applied Physiology*. 8: 2037-2042 (1999)
- Steele R.G.D., Torrie J.H. *Principles and Procedures of Statistics*. McGraw-Hill. 99- 131 (1960)
- Steele T.H. Hyperuricemic nephropathies. *Nephron*. 81 (suppl1): 45±49 (1999).
- Steidel K., Brandis M., Kramer M., Leititis J.U., Zimmerhackl L.B. Cyclosporine inhibits renal uric acid transport in renal transplants not in children treated for nephrotic syndrome. *Ren Failure*. 12: 193–198 (1990)

- Stein H.B., Hasan A., Fox I.H. Ascorbic acid –induced uricosuria: a consequence of megavitamin therapy. *Ann Intern Med.* 84(4):385-388(1976)
- Stewart C. Nephrolithiasis. *Emerg Med Clin North Am.* 6:617-630 (1988)
- Stirpe F., Della Corte E., Bonetti E., Abbondanza A., Abbati A., De Stefano F.. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet.* 2:1310–1 (1970)
- Stoerk A. An Essay on the Use and Effects of the Root of the *Colchicum autumnale*, or Meadow Saffron, Translated from the Latin. London: T Becket and PA de Honet (1764)
- Stone T.W., Simmonds H.A. Purines: Basic and clinical aspects. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers (1991)
- Stripe F., Della Corte E., Bonetti E., Abbondanza A., Abbati A., De Stefano F. Fructose-induced hyperuricemia. *Lancet.* 2:1310-1311 (1970)
- Stryer L.. Βιοχημεία, 2^η. Ηράκλειο Κρήτης. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης. 656-677 (1997)
- Stukeley W.. Of the Gout. London: Roberts (1734)
- Sun S.Z., Flickinger B.D., Williamson-Hughes P.S., Empie M.W. Lack of association between dietary fructose and hyperuricemia risk in adults. *Nutrition & Metabolism.* 7(16):2-12 (2010)
- Sunter W.H. Warfarin and garlic. *Pharm J.*246:272 (1991)
- Sutton J.L., Basu T.K., Dickerson J.W. Effect of large doses of ascorbic acid in man on some nitrogenous components of urine. *Hum Nutr Appl Nutr.* 37(2):136-140 (1983)
- Sutton J.R., Toews C.J., Ward G.R., Fox I.H.. Purine metabolism during strenuous muscular exercise in man. *Metabolism.* 29:254-260 (1980)
- Suzuki K., Peake J., Nosaka K., Okutsu M., Abbiss C.R., Surriano R. Changes in markers of muscle damage, inflammation and HSP70 after an Ironman Triathlon race. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology.* 98:525-534 (2006)
- Svilaas A., Sakhi A.K., Andersen L.F., et al. Intakes of antioxidants in coffee, wine, and vegetables are correlated with plasma carotenoids in humans. *J Nutr.* 134:562-567 (2004)
- Sydenham T. The Works of Thomas Sydenham, MD. Translated by RG Latham. Vol II. London: Sydenham Society. 124 (1848)

- Sydenham T. Tractatus de Podagra et Hydrope. London: G Kettilby.(1683)
- Talbott J.H., Terplan K.L. The kidney in gout. *Medicine*. 39:405–67 (1960)
- Takahashi S., Yamamoto T., Moriwaki Z., Tsutsumi Z., Higashino K. Impaired lipoprotein metabolism in patients with primary gout: influence of alcohol intake and body weight. *Br J Rheumatol*. 33:731_4 (1994)
- Talbot J.H., Terplan K.L. The kidney in gout. *Medicine*. 39:405–468 (1960)
- Talbott J.H., Bishop C., Norcross B.M., Lockie L.M. The clinical and metabolic effects of benemid in patients with gout. *Transaction of the Association of American Physicians*. 64:372–7 (1951)
- Tate G.A., Mandell B.F., Karmali R.A., et al. Suppression of monosodium urate crystal-induced acute inflammation by diets enriched with gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid. *Arthritis Rheumatism*. 31:1543–1551 (1988)
- Tauler P., Aguilo A., Gimeno I., Fuentespina E., Tur J.A., Pons A. Influence of vitamin C diet supplementation on endogenous antioxidant defences during exhaustive exercise. *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology*. 446, 658-664 (2003)
- Tauler P., Sureda A., Cases N., Aguilo A., Rodriguez- Marroyo J.A., Villa G. Increased lymphocyte antioxidant defences in response to exhaustive exercise do not prevent oxidative damage. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 7:665-671 (2006)
- Taylor C.T., Brooks N.C., Kelley K.W. Corticotropin for acute management of gout. *Annals of Pharmacotherapy*.35:365-368 (2001)
- Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *Journal of American Medical Association*. 293:455–462 (2005)
- Technical Manual. Tracer studies. Ηλεκτρονική Διεύθυνση: <http://www.iaea.org/programmes/nafa/d3/purine-cd/html/techdoc/html/images/image014.gif>. Πρόσβαση: 7 August 2010
- Terkeltaub R.A. Clinical practice: Gout. *New England Journal of Medicine*. 349: 1647-1655 (2003)
- Terkeltaub R., Zelman D., Scavulli J., Perez-Ruiz .F, Liote´ F. Gout Study Group: update on hyperuricemia and gout. *Joint Bone Spine*. 76:444_6 (2009)
- Ter Maaten J.C., Bakker S.J., Serné E.H., ter Wee P.M., Donker A.J., Gans R.O. Insulin’s acute effects on glomerular filtration rate correlate with insulin sensitivity

- whereas insulin's acute effects on proximal tubular sodium reabsorption correlation with salt sensitivity in normal subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 14:2357–2363 (1999)
- Ter Maaten J.C., Bakker S.J., Serné E.H., Donker A.J., Gans R.O. Renal sodium handling and haemodynamics are equally affected by hyperinsulinaemia in salt-sensitive and salt-resistant hypertensives. *J Hypertens*. 19:1633– 1641 (2001)
 - Ter Maaten J.C., Voorburg A., Heine R.J., Ter Wee P.M., Donker A.J., Gans R.O. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)*. 92: 51–58 (1997)
 - The Biology Web Home Page. Excretory System. Ηλεκτρονική Διεύθυνση: <http://faculty.clintoncc.suny.edu/faculty/michael.gregory/files/bio%20102/bio%20102%20lectures/excretory%20system/excretor.htm>. Πρόσβαση: 3 August 2010
 - The Medical Biochemistry Page. Ηλεκτρονική Διεύθυνση: <http://themedicalbiochemistrypage.org/images/purinebranchpoint.jpg>. Πρόσβαση: 12 August 2010
 - The Medical Biochemistry Page. Ηλεκτρονική Διεύθυνση: <http://themedicalbiochemistrypage.org/nucleotide-metabolism.html>. Πρόσβαση: 12 August 2010
 - The Medical Biochemistry Page. Ηλεκτρονική διεύθυνση: <http://themedicalbiochemistrypage.org/images/purinenucleotidecycle.jpg>. Πρόσβαση: 12 August 2010
 - The official Web Site of the Nobel Prize. The Nobel Prize in Chemistry 1902 – Emil Fischer. Ηλεκτρονική Διεύθυνση: http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1902/index.html. Πρόσβαση: 15 July 2010
 - Thiele R., Schlesinger N. Ultrasonography is a reliable, non-invasive method for diagnosing gout. *Arthritis Rheum*. 52(suppl 9):S809 (2005)
 - Thirunavukkarasu V., Anuradha C.V. Influence of alpha-lipoic acid on lipid peroxidation and antioxidant defence system in blood of insulin-resistant rats. *Diabetes Obes Metab*. 6:200–207 (2004)
 - Thompson G.R., Duff I.F., Mikkelsen W.M., Galindez H. Long term uricosuric therapy in gout. *Arthritis Rheumatism*. 5:384-396 (1962)

- Thong F.S., Derave W., Kiens B., et al. Caffeine-induced impairment of insulin action but not insulin signaling in human skeletal muscle is reduced by exercise. *Diabetes*. 51:583–590 (2002)
- Thong F.S., Graham T.E. Caffeine-induced impairment of glucose tolerance is abolished by beta-adrenergic receptor blockade in humans. *J Appl Physiol*. 92:2347–2352 (2002)
- Thorburn A.W., Storlien L.H., Jeknins A.B., Khouri S., Kraegen E.W. Fructose-induced in vivo insulin resistance and elevated plasma triglyceride levels in rats. *Am J Clin Nutr*. 49:1155-1163 (1989)
- Tordoff M.G., Alleva A.M. Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. *Am J Clin Nutr*. 51:963–969 (1990)
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 106: 3143-421 (2002)
- Tickly M., Bellinger A., Lincoln D., Russell A. Risk factors for gout: a hospital-based study in urban black South Africans. *Rev Rhum Engl Ed*. 65:225-231 (1998)
- Toda K. Subjective sensation of heaviness in gout patients. *Hiroshima J Med Sci*. 49:101-103 (2000)
- Tomita M., Mizuno S., Yamanaka H., Hosoda Y. Sakuma K., Matuoka Y., Odaka M., Yamaguchi M., Yosida H., Morisawa H., Murayama T. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *Journal of Epidemiology*. 10:403–409 (2000)
- Torzewski M., Rist C., Mortensen R.F., Zwaka T.P., Bienek M., Waltenberger J., Koenig W., Schmitz G., Hombach V., Torzewski J. C-reactive protein in the arterial intima: Role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 20:2094–2099 (2000)
- Truini-Pittman L., Rosseto C. Pediatric considerations in tumor lysis syndrome. *Semin Oncol Nurs*. 18(3):17-22 (2002)
- Tsai C.J., Leitzmann M.F., Hu F.B., Willett W.C., Giovannucci E.L. A prospective cohort study of nut consumption and the risk of gallstone disease in men. *Am J Epidemiol*. 160:961–968 (2004)

- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Dietary carbohydrates and glycaemic load and the incidence of symptomatic gall stone disease in men. *Gut* 2005; 54:823–828.
- Tsai C.J., Leitzmann M.F., Hu F.B., Willett W.C., Giovannucci E.L. Frequent nut consumption and decreased risk of cholecystectomy in women. *Am J Clin Nutr.* 80:76–81 (2004)
- Tsopanakis C., Tsopanakis A. Stress hormonal factors, fatigue, and antioxidant response to prolonged speed driving. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 60:747-751 (1998)
- Tuomilehto J., Zimmet P., Wolf E., Taylor R., Ram P., King H. Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of Fiji. *American Journal of Epidemiology*, 127:321–36 (1988)
- Turner D. The low purine diet. *Handbook of Diet Therapy - University of Chicago Press.* 116-119 (1965)
- Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron.* 59:364-368 (1991)
- Underwood M. Sugary drinks, fruit, and increased risk of gout. *Br Med J.* 336:285–6 (2008)
- Underwood M. Diagnosis and management of gout. *BMJ.* 332(7553):1315-9 (2006)
- United States Department of Agriculture Economic Research Service report. Ηλεκτρονική Διεύθυνση: www.ers.usda.gov/data/foodconsumption/spreadsheets/sweets.xls. Πρόσβαση: 17 January 2012
- University of California. Excretory system-Nitrogenous Wastes. Ηλεκτρονική Διεύθυνση: <http://ex-anatomy.org/nitro.html>. Πρόσβαση: 30 Jul 2010
- University of Cincinnati. Excretory/Urinary System. Ηλεκτρονική Διεύθυνση: <http://biology.clc.uc.edu/courses/bio105/kidney.htm>. Πρόσβαση: 3 August 2010
- US Census Bureau. Health and nutrition. No 214. Per capita consumption of major food commodities: 1980 to 2001. *Statistical abstract of United States.* 143 (2003)
- U.S. Food and Drug Administration. Ηλεκτρονική διεύθυνση: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm174596.htm>. Πρόσβαση: 12 Novem 2011

- Van Dam R.M., Feskens E.J. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 360:1477–1478 (2002)
- Van Dam R.M., Hu F.B. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*. 294:97–104 (2005)
- Van Dam R.M., Willett W.C., Manson J.E., Hu F.B. Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study in younger and middle-aged U.S. women. *Diabetes Care*. 29:398–403 (2006)
- Van Doornum S., Ryan P. Clinical manifestations of gout and their management. *Medical Journal of Australia*. 172: 493-497 (2000)
- Vanacker S.A.B.E., Tromp M.N.J.L., Haenen G.R.M.M., Vandervijgh W.J.F., Bast, A.. Flavonoids as scavengers of nitric-oxide radical. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 214: 755–759 (1995)
- Vandenberg M.K., Moxley G., Breitbach S.A., Roberts W.N. Gout attacks in chronic alcoholics occur at lower serum urate levels than in nonalcoholics. *Journal of Rheumatology*. 21:700-704 (1994)
- Van Dijk E., Olthof M.R., Meeuse J.C., Seebus E., Heine R.J., Van Dam R.M. “Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on glucose tolerance”. *Diabetes Care*. 32(6):1023–1025 (2009)
- Vaziri N.D., Nellans R.E., Brueggemann R.M., Barton C.H., Martin D.C. Renal tubular dysfunction in transplanted kidneys. *South Med J*. 72: 530–534 (1979)
- Vázquez-Mellado J., García C.G., Vázquez S.G., Medrano G., Ornelas M., Alcocer L., Marquez A., Burgos-Vargas R. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol*.10:105–9 (2004)
- Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G., Santeusanio F., Porcellati C., Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*, 36:1072–8 (2000)
- Volek J.S., Kraemer W.J., Rubin M.R., Gomez A.L. Ratamess N.A., Gaynor P. L-Carnitine L-tartrate supplementation favorably affects markers of recovery from exercise stress. *American Journal of Physiology*. 282 (5):474-482 (2002)
- Von Essen R., Holtta A.M. Quality control of the laboratory diagnosis of gout by synovial fluid microscopy. *Scand J Rheumatol*. 19:232-234 (1990)

- Vuksan V., Sievenpiper L.L., Owen R. et al. Beneficial effects of viscous dietary fiber from Konjac-mannan in subjects with the insulin resistance syndrome: results of a controlled metabolic trial. *Diabetes Care*. 23:9–14 (2000)
- Walden C.E., Retzlaff B.M., Buck B.L., McCann B.S., Knopp R.H. Lipoprotein lipid response to the National Cholesterol Education Program Step II Diet by hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic women and men. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. 17:375–82 (1997)
- Wallace K.L., Riedel A.A., Joseph-Ridge N., Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *Journal of Rheumatology*. 31:1582–7 (2004)
- Waller P.C., Ramsay L.E. Predicting acute gout in diuretic-treated hypertensive patients. *J Hum Hyperten*. 3:457–61 (1989)
- Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., Decker J.L., McCarty D.J., Yu T.F. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheumatology* 20:895- 900 (1977)
- Wallace S.L., Singer J.Z. Therapy in gout. *Rheum Dis Chin North Am*. 14:441-457 (1988)
- Waller P.C., Ramsay L.E. Predicting acute gout in diuretic-treated hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 3:457–61 (1989)
- Wang H.B., Nair M.G., Strasburg G.M., Chang Y.C., Booren A.M., Gray J.I., DeWitt D.L. Antioxidant and anti-inflammatory activities of anthocyanins and their aglycon, cyanidin, from tart cherries. *Journal of Natural Products* . 62: 294–296 (1999)
- Wang J., Mazza, G. Effects of anthocyanins and other phenolic compounds on the production of tumor necrosis factor alpha in LPS/IFN γ - activated RAW 264.7 macrophages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 50: 4183– 4189 (2002)
- Wang J., Mazza G. Inhibitory effects of anthocyanins and ther phenolic compounds on nitric oxide production in LPS/IFN γ -activated RAW 264.7 macrophages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 50: 850–857 (2002)
- Ward H.J. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet*. 352:670–671 (1998)

- WARING W.S., WEBB D.J., MAXWELL S.R.J. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 49:511 (2000)
- Waring W.S., Webb D.J. Maxwell, S.R. Lithium carbonate as a potential pharmacological vehicle: intravenous kinetics of single-dose administration in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 58: 431–434 (2002)
- Waring W.S., Convery A., Mishra V., Shenkin A., Webb D.J., Maxwell S.R.J.. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Great Britain-Clinical Science*. 105: 425–430 (2003)
- Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S.J. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 49:511(2000)
- Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S.R.J. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 38:365–371 (2001)
- Wayner D.D.M., Burton G.W., Ingold K.U., Locke S. Quantitative measurement of the total, peroxy radical-trapping antioxidant capability of human blood plasma by controlled peroxidation. *FEBS Letters*. 187:33-37 (1985)
- Weinberger A. Gout, uric acid metabolism, and crystal-induced inflammation. *Curr Opin Rheumatol*. 7:359-363 (1995)
- Weinberger A., Schumacher H.R., Agudelo C.A. Urate crystals in asymptomatic metatarsophalangeal joints. *Ann Intern Med*. 91:56-57 (1979)
- Weiner D.E., Tighiouart H., Elsayed E.F., Griffith J.L., Salem D.N., Levey A.S. Uric acid and incident kidney disease in the community. *Journal of American Society of Nephrology*. 19:1204-1211 (2008)
- Wernick R., Winkler C., Campbell S. Tophi as the initial manifestation of gout. Report of six cases and review of the literature. *Arch Intern Med*. 152:873-876 (1992)
- Wheeler J.G., Juzwishin K.D.M., Eiriksdottir G., Gudnason V., Danesh J. Serum Uric Acid and Coronary Heart Disease in 9458 Incident Cases and 155084 Controls: Prospective Study and Meta-Analysis. *Plos Medicine*. 2(3):236-243 (2005)

- Whitehead T.P., Clarke C.A., Whitfield A.G. Biochemical and haematological markers of alcohol intake. *Lancet*. 1:978–981 (1978)
- Willett W.C., Manson J.E., Stampfer M.J., et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women: risk within the ‘normal’ weight range. *Journal of American Medical Association*. 273:461–465 (1995)
- Willett W.C., *Nutritional epidemiology*. Oxford University Press. New York. 2^η έκδοση (1998)
- Willett W.C., Sampson L., Stampfer M.J., et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *American Journal of Epidemiology* 122:51-65 (1985)
- Willett W.C., Stampfer M.J. Rebuilding the food pyramid. *Scientific American*. 288:64-71 (2003)
- Williams P.T. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *Am J Clin Nutr*. 87:1480–7 (2008)
- Wolfram G., Colling M. Total purine content in selected foods. *Z Ernahrungswiss* 26:205–213 (1987)
- Woods H.F., Eggleston L.V., Krebs H.A. The cause of hepatic accumulation of fructose-1-phosphate on fructose loading. *Biochemistry Journal*. 119:501 (1970)
- Woo J., Swaminathan R., Cockram C., Lau E., Chan A. Association between serum uric acid and some cardiovascular risk factors in a Chinese population. *Postgraduate Medical Journal*, 70:486-491 (1994)
- Woolaston W.H. On gouty and urinary concretions. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 87:386-415 (1787)
- World Health Organization. Obesity and overweight. Ηλεκτρονική Διεύθυνση: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>. Πρόσβαση: 10 Δεκεμβρίου 2010
- Wortman L.R., Schumacher H.R. Monosodium Urate Deposition Arthropathy, Part II: Treatment and long-term management of patients with gout. *Rheumatology*. 5 (4): 183-194 (2005)
- Wortman R.L. Gout and other disorders of purine metabolism. In: Fauci AS, ed. *Harrison's Principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill. 2158-65 (1998)

- Wortmann R.L. Gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol.* 14:281-286 (2002)
- Waller PC, Ramsay LE. Predicting acute gout in diuretic-treated hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 3:457-461 (1989)
- Wortmann R.L. Gout and other disorders of purine metabolism. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 2079-2088 (1994)
- Wossmann W., Schrappe M., Meyer U., Zimmermann M., Reiter A. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol.* 82:160-165 (2003)
- Wu T., Giovannucci E., Pischon T., Hankinson S.E., Ma J., Rifai N., et al. Fructose, glyceric load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentrations in US women. *Am J Clin Nutr.* 80:1043-1049 (2004)
- Wu X., Wakamiya M., Vaishnav S., et al. Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 91: 742–746 (1994)
- Wu T., Willett W.C., Hankinson S.E., Giovannucci E. Caffeinated coffee, decaffeinated coffee, and caffeine in relation to plasma C-peptide levels, a marker of insulin secretion, in U.S. women. *Diabetes Care.* 28: 1390–1396 (2005)
- Wyngaarden J.B., Kelley W.N. Gout and hyperuricaemia. New York. Grune & Stratton (1973)
- Yamakita J, Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Higashino K. Effect of tofu (bean curd) ingestion and on uric acid metabolism in healthy and gouty subjects. *Adv Exp Med Biol.* 431:839-842 (1998)
- Yamanaka H., Kawagoe Y., Taniguchi A., Kaneko N., Kimata S., Hosoda S.. Accelerated purine nucleotide degradation by anaerobic but not by aerobic ergometer muscle exercise. *Metabolism.* 41:364-369 (1992)
- Yamashita S., Matsuzawa Y., Tokunaga K., Fujioka S., Tarui S. Studies on the impaired metabolism of uric acid in obese subjects: marked reduction of renal urate excretion and its improvement by a low-calorie diet. *Internal Journal of Obesity.* 10:255–64 (1986)
- Yanai H., Morimoto M. Effect of ascorbate on serum lipids and urate metabolism during exhaustive training. *Clinical Science.* 106-109 (2004)

- Yoo H.G., Lee S.I., Chae H.J., Park S.J., Lee Y.C., Yoo W.H. Prevalence of insulin resistance and metabolic syndrome in patients with gouty arthritis. *Rheumatol Int.* Advance access published December 20, 2009, doi 10.1007/s00296-009-1304x.
- Yoo T.W., Sung K.C., Shin H.S., et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circulation Journal* 69: 928–33 (2005)
- Yu J.S., Chung C., Recht M., Dailiana T., Jurdi R. MR imaging of tophaceous gout. *AJR Am J Roentgenol.* 168:523-7 (1997)
- Yurdakul S., Mat C., Tuzun Y., Ozyazgan Y., Hamuryudan V., Uysal O., Senocak M., Yazici H. double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheumatism.* 44(11): 2686–2692 (2001)
- Yu T.F. Diversity of clinical features in gouty arthritis. *Semin Arth Rheum.* 13:360-8 (1984)
- Yu T.F. Milestones in the treatment of gout. *Am J Med.* 56:676-85 (1974)
- Yu T.F., Sirota J.H., Berger L. Effect of sodium lactate infusion on urate clearance in man. *Proc Soc Exp Biol Med.* 96: 809–813 (1957)
- Yu T., Gutman A.B. Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors. *Ann Intern Med.* 67:1133-1148 (1967)
- Zavaroni I., Mazza S., Fantuzzi M., Dall'Aglio E., Bonora E., Delsignore R., Passeri M., Reaven G.M. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia. *J Intern Med.* 234(1):25-30 (1993)
- Zavaroni I., Sander S., Scott S., Reaven G.M. Effect of fructose feeding on insulin secretion and insulin action in the rat. *Metabolism.* 29:970-973 (1980)
- Zawadzki J, Grenda R, Januszewicz P: Effect of nifedipine on tubular handling of uric acid in transplanted kidney on cyclosporine A treatment. *Nephron.* 70: 77–82 (1995)
- Zelis R., Flaim S.F. Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure. *Progress in Cardiovascular Disease.* 24:437–459 (1982)
- Zhang W., Doherty M., Bardin T., Pascual E., Barskova V., Conaghan P., Gerster J., Jacobs J., Jee B., Liote F., McCarthy G., Netter P., Nuki G., Perez-Ruiz F., Pignone A., Pimentao J., Punzi L., Roddy E., Uhlig T., Zimmermann-Gorska I. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of

- a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 65:1312–1324 (2006)
- Zhang W., Doherty M., Pascual E., Bardin T., Barskova V., Conaghan P., Gerster J., Jacobs J., Leeb B., Lioté F., McCarthy G., Netter P., Nuki G., Perez-Ruiz F., Pignone A., Pimentão J., Punzi L., Roddy E., Uhlig T., Zimmermann-Görska I. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 65:1301-11 (2006)
 - Zhang W., Doherty M., Bardin T., Pascual E., Baskova V., Conaghan P. et al, EULAR evidence based recommendation for gout, Part II: management, Report of a task force of the EULAR, Standing committee for international clinical studies, Including therapeutics. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 65 (13):12-24 (2006)
 - Zhang Y., Woods R., Chaisson C.E., Neogi T., Niu J., McAlindon T.E., Hunter D. Alcohol Consumption as a Trigger of Recurrent Gout Attacks. *American Journal of Medicine.* 119(9):800.e13-8 (2006)
 - Zollinger H.U. Niere and ableitende Harnwege. *Spezielle Pathologische Anatomie.* 282-289 (1966)
 - Zollner N., Griebisch A. Diet and gout. *Adv Exp Med Biol.* 41:435–442 (1974)
 - Zollner N. Influence of diet on uric acid excretion. *Urolithiasis research*, Plenum Publishing Corp. 155–163 (1976)
 - Zollner N. Influence of various purines on uric acid metabolism. *Bibl Nutr Dieta.* 34–43 (1973)
 - Zollner N. Influence of various purines on uric acid metabolism. *Bibl Nutr Dieta.* 19:34-43 (1973)
 - Zurcher R.M., Bock H.A., Thiel G. Excellent uricosuric efficacy of benzbromarone in cyclosporin-A-treated renal transplant patients: a prospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 9: 548–551 (1994)
 - Αδαμίδης Κ., Αποστόλου Θ. Οστική νόσος μετά την μεταμόσχευση νεφρού-Ανασκόπηση. *Ελληνική Νεφρολογία.* 21 (3): 230 – 238 (2009)
 - Αναγνωστόπουλος Ι, Ζιντζαράς Η, Αλεξίου Ι, Παπαθανασίου Α, Ντάβας Ε, Κουτρούμπας Α, Μπαρούτα Γ, Σακκάς Λ. Ι. Ο επιπολασμός της χρόνιας

- αρθρίτιδας στο γενικό πληθυσμό της κεντρικής Ελλάδας. Ρευματολογική Κλινική και Εργαστήριο Βιομαθηματικών. 19(4):318-328 (2008)
- Ανδριανάκος Α., Π. Τρόντζας, Φ. Χριστογιάννης, Π. Ντάντης, Κ. Βουδούρης, Α. Γεωργούντζος, Γ. Καζιόλας, Ε. Βαφειάδου, Κ. Παντελίδου, Δ. Καραμήτσος, Λ. Κοντέλης, Π. Κράχτης, Ζ. Νικολιά, Ε. Κασκάνη, Ε. Ταβανιώτου, Χ. Αντωνιάδης, Γ. Καρανικόλας, Α. Κοντογιάννη. Επιπολασμός των ρευματικών νοσημάτων στην Ελλάδα: Περιγραφική επιδημιολογική μελέτη. Η μελέτη ESORDIG. Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογικών Ερευνών. 84:18-206 (2003)
 - Γαρδίκας Κ.Δ. Ειδική Νοσολογία. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού Α.Ε. Αθήνα 332-333 (2005)
 - Γερογιάννη Ε., Γουργουλιάνης Κ.Ι. Οξειδωτικό stress και παθήσεις πνεύμονα. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής-Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας. 23 (5):444-454 (2006)
 - Ελληνικό Ινστιτούτο Διατροφής. Διατροφή και αυξημένο Ουρικό Οξύ: Καταπολεμήστε την υπερουριχαιμία. Ηλεκτρονική Διεύθυνση: <http://health.in.gr/news/article.asp?lngArticleID=154086>. Πρόσβαση: 29 August 2010
 - Ζαμπέλας Α. Η διατροφή στα στάδια της ζωής. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης Αθήνα (2003)
 - Ζιάκας Γ.Ν. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης τμήμα Ιατρικής τομέας Παθολογίας, εσωτερική παθολογία. University Studies Press. 3η έκδοση. 10: 1469-1477 (2004)
 - Καμπασακάλης Α., Μούγιος Β.. Οξειδοαναγωγική Κατάσταση του Αίματος Επίλεκτων Αθλητριών μετά από Άσκηση Επιτραπέζιας Αντισφαίρισης. Αναζητήσεις στη Φυσική Αγωγή & τον Αθλητισμό. 7 (2): 225 – 231 (2009)
 - Κόσσυβα Λ., Λαγκώνα Ε., Καπόγιαννης Α., Γεωργάκη Ε. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Δελτ Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών. 53:134-141 (2006)
 - Κούτσικος Δ.Κ., Κοπελιάς Ι. Νοσήματα των νεφρών και των ουροφόρων οδών. Εσωτερική Παθολογία. Τόμος Β'. Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα, 859-973 (1996)
 - Λινού Α. Το πρόβλημα της παχυσαρκίας. Hυγεία@εργασία. 1(3):245-247 (2010)
 - Μαυρικάκης Μ.Ε. Ουρική νόσος - Ουρική αρθρίτις, νεφρολιθίαση, αποφρακτική ουροπάθεια. Επιστημονικά θέματα, (2006)

- Μήνος Β., Παπαϊωάννου Γ., Πηλίδης Κ., Πετρίδου Α., Τσαλουχίδου Σ., Γαλάνης Ν. Σύγκριση ουρικού οξέος και ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας μεταξύ καλαθοσφαιριστριών υψηλού επιπέδου και μη αθλητριών. 15ο Διεθνές Συνέδριο Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού (2007)
- Μπαλοδήμος Χ.Μ. Ο ρόλος της διατροφής στη νεφρολιθίαση. *Dialysis Living*. 18:16-22 (2007)
- Μύρων Ε. Μαυρικάκης. Ουρική νόσος Ουρική αρθρίτις, νεφρολιθίαση, αποφρακτική ουροπάθεια. *Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών*. 8-12 (2006)
- Παπαζαφειροπούλου Α., Τεντολούρης Ν. Το ουρικό οξύ ως παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου. *Archives of Hellenic Medicine*, 24(6):562–567 (2007)
- Σονίκιαν Μ., Μεταξάκη Π., Παπαβασιλείου Δ., Σκαράκης Ι. Ανασκόπηση. Νεφρολιθίαση-Διάγνωση και προσπέλαση από τον ειδικό και το μη ειδικό γιατρό. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*. 25(6):729-741 (2008)
- Σωτηρίου Α. Ράπτη. Εσωτερική παθολογία. Τόμος 2. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε. (2006).
- ΤΕΙ Θεσσαλονίκης. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ. Ηλεκτρονική διεύθυνση:
http://www.nutr.teithe.gr/~babkats/images/SXHMATA_B_2/KEF05_files/147-gif.gif. Πρόσβαση: 8 August 2010
- ΤΕΙ Θεσσαλονίκης. ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΑ-ΝΟΥΚΛΕΪΝΙΚΑ ΟΞΕΑ. Ηλεκτρονική Διεύθυνση:
http://www.nutr.teithe.gr/~babkats/images/sxhmata_b_1/kef13b1gif/235n.gif.
Πρόσβαση: 2 July 2010
- Τσαλουχίδου Σ., Πετρίδου Α., Μούγιος Β.. Άσκηση και Αντιοξειδωτική Ικανότητα του Ουρικού Οξέος. *Αναζητήσεις στη Φυσική Αγωγή & τον Αθλητισμό*. 5 (3):451 – 458 (2007)
- Τζανέτου Κ. Η ανάλυση των ούρων στην οξεία και τη χρόνια νεφρική νόσο. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*. 25(5):651-662 (2008)
- Τσανακτσή Α., Λιώσης Ν.Κ., Αντωνόπουλος Α.Π. Ουρική αρθρίτιδα Νεότερα δεδομένα για την παθογένεια και θεραπεία. *Ελληνική Ρευματολογία*. 19 (2): 118-128 (2008)
- Φερτάκης Αριστομένης. Επίτομη εσωτερική παθολογία. *Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης*. (1996)

- Φιλίopoulos Β., Κούτης Ι., Βλασόπουλος Δ. Νεότερα δεδομένα για την επίδραση του ουρικού οξέος στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Ελληνική νεφρολογία. 21(2):142-155 (2009)