



▪ Estagiário de Ciências da Nutrição, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Via Alternativa ao Monte da Caparica, 2829 - 511 Caparica, Portugal

▪ Estagiária de Ciências da Nutrição, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Rua Dr. Roberto Frias, s/n, 4200-465 Porto, Portugal

▪ Nutricionista, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, Avenida Professor Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Portugal

▪ Médica Endocrinologista, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Avenida Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal

Endereço para correspondência:
José Camolas
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Piso 6, Hospital de Santa Maria, Avenida Professor Egas Moniz 1649-028 Lisboa, Portugal
jose.camolas@gmail.com

Recebido a 1 de Novembro de 2013
Aceite a 19 de Fevereiro de 2014

Estratégias para Intervenção Nutricional na Hiperuricémia e Gota

Strategies for Nutritional Intervention in Hyperuricemia and Gout

JOÃO MARTINS¹; EUNICE JORGE²; JOSÉ CAMOLAS³; ISABEL DO CARMO⁴

RESUMO

A prevalência de hiperuricémia e gota tem vindo a aumentar na população portuguesa, nos últimos anos, à semelhança do que acontece com outros países desenvolvidos. O objectivo deste artigo é fazer uma revisão de evidência disponível, relativamente à intervenção nutricional nestas patologias, tendo em vista identificar estratégias para a intervenção nutricional em doentes com hiperuricémia e gota, com maior potencial de efectividade. Considerando que a hiperuricémia e a gota se associam frequentemente à obesidade, hipertensão arterial, dislipidémia, aterosclerose e síndrome metabólica, estes doentes representam uma oportunidade singular para uma avaliação e uma orientação nutricional mais abrangente.

PALAVRAS-CHAVE: Gota, Hiperuricémia, Purinas, Obesidade, Etanol, Frutose

ABSTRACT

The prevalence of hyperuricemia and gout have been increasing in the Portuguese population, in recent years, similar to what happens with other developed countries. The purpose of this article is to review the available evidence in relation to nutritional intervention in these pathologies, in order to identify strategies for nutritional intervention in patients with hyperuricemia and gout, with greater potential for effectiveness. Whereas hyperuricemia and gout is often associated with obesity, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis and metabolic syndrome, these patients represent a unique opportunity for an evaluation and a more comprehensive nutritional guidance.

KEYWORDS: Gout, Hyperuricemia, Purines, Obesity, Ethanol, Fructose

INTRODUÇÃO

Ao longo da história, a gota tem sido associada a alimentos ricos em purinas e ao consumo excessivo de álcool (1). Tendo em conta que a sua incidência se relacionava com um estilo de vida habitual nas pessoas com elevados recursos económicos, recebeu a designação de "doença dos reis" (1). A patologia foi primeiramente identificada pelos egípcios, em 2640 a. C., como podagra (gota aguda, que ocorre na articulação metatarso-falângica primária) (1). Posteriormente foi reconhecida por Hipócrates, no século V a. C., como *unwalkable disease*, tendo este sido responsável pela identificação da ligação entre a doença e o estilo de vida luxuoso, distinguindo a podagra, como artrite dos ricos, do reumatismo, a artrite dos pobres (1). O conceito de tofos gotosos foi descrito, pela primeira vez, por Galen e Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723), que descreveram o seu aspecto macroscópico, apesar de a sua composição química ser ainda desconhecida (1). A primeira pessoa a mencionar a palavra "gota" foi Randolphus de Bocking (1197-1258) (1). Mais tarde, Alfred Baring Garrod descreveu um método semi-quantitativo para a medição do ácido úrico no sangue ou na urina, sendo que este foi o primeiro teste clínico, alguma vez testado (2). Seegmiller foi responsável pela descrição do papel relevante da produção excessiva e da excreção diminuída do urato na patogénese da hiperuricémia (3). Relativamente ao tratamento da hiperuricémia, Garrod foi um dos primeiros a sugerir que esta poderia ser controlada baixando a ingestão de alimentos ricos em purinas, conceito esse que se perpetuou até aos dias de hoje (1).

A hiperuricémia consiste na presença de níveis elevados de ácido úrico sérico, devido à sua produção endógena elevada e à excreção renal reduzida (4-6). O valor normal da uricémia é 5,0mg/dl, valor mantido à custa

da excreção do excedente da produção. Desta forma, valores séricos de ácido úrico, superiores ou iguais a 7mg/dL, nos homens, e a 6mg/dL, em mulheres, são critérios de diagnóstico para a hiperuricémia (4, 5). Esta diferença entre sexos poderá estar relacionada com o aumento da excreção renal de ácido úrico induzida pelos estrogénios nas mulheres e com o papel da obesidade abdominal, mais prevalente nos homens, que se associa a uma diminuição da excreção de ácido úrico (4, 7). Acima dos valores citados, há supersaturação de urato de sódio e consequente propensão à sua precipitação, originando os depósitos de urato monossódico cristalizado (5). A hiperprodução de ácido úrico pode ter causas genéticas, nomeadamente o aumento da afinidade da enzima fosforribosil-pirifosfato sintase para α -D-Ribose 5-fosfato, a resistência ao *feedback* negativo (do GMP, GDP, AMP e ADP) aumentando a actividade das enzimas envolvidas no catabolismo das purinas e défices enzimáticos no metabolismo do ácido úrico (5-6, 8). As situações em que existe aumento da purinossíntese *de novo*, nomeadamente, as doenças em que há um aumento do *turnover* celular (por exemplo, doença neoplásica), os estados hipercatabólicos e alguns fármacos (por exemplo os citotóxicos) também podem conduzir a hiperuricémia (5-6, 8). Apesar de o consumo excessivo de purinas ser o mais reconhecido, de entre os factores ambientais, os hábitos de ingestão de bebidas alcoólicas, a obesidade, as dietas hiperproteicas ou hiperenergéticas, a ingestão muito elevada de frutose e o sedentarismo serão igualmente importantes (4, 8, 10-15).

A gota é uma doença reumatológica, inflamatória, metabólica, que resulta de uma alteração do metabolismo das purinas e normalmente aparece associada à obesidade, piorando com a ingestão excessiva de

álcool e gordura (4-6). Caracteriza-se pela deposição de cristais de urato nas articulações e progride em 4 estádios: hiperuricémia assintomática, artrite gotosa aguda (os cristais de urato monossódico presentes na articulação são fagocitados por leucócitos, levando à mais frequente manifestação inicial de gota), gota intercrítica (período entre as crises agudas de gota com ausência total de sintomas) e gota crónica tofácea (acumulação de cristais em várias localizações, revelando um estado prolongado e evoluído da doença) (5, 8). Nem todos os indivíduos que apresentam hiperuricémia desenvolvem gota, mas quase sempre doentes diagnosticados com gota tiveram hiperuricémia assintomática durante vários anos (4). Com o avanço da doença, os sintomas ocorrem com maior frequência, de forma mais prolongada e com mais junções articulares afectadas (17, 20-21). A presença de hiperuricémia não é apenas factor de risco para a artrite e gota crónica, também o é para a incidência de cálculos renais, eventos cardiovasculares e mortalidade prematura (4, 6, 9). A hiperuricémia também pode surgir associada a outras patologias, das quais se destacam a síndrome metabólica, a hipertensão arterial, diabetes tipo 2 e a doença renal crónica (4-6, 8-9, 16-19).

Epidemiologia da Hiperuricémia e Gota

A evidência epidemiológica, sugere que a prevalência de gota aumentou nas últimas décadas (20). Segundo dados do *The National Health and Nutrition Examination Survey*, a prevalência de gota nos adultos norte-americanos, em 2007-2008, era de 3,9% (8,3 milhões de adultos), correspondendo a 5,9% no sexo masculino e a 2,0% nas mulheres (21). Foram observados níveis médios de ácido úrico de 6,14 mg/dL nos homens e de 4,87 mg/dL nas mulheres, com prevalências de hiperuricémia de 21,2% e 21,6% respectivamente (21). Em termos comparativos, os valores de hiperuricémia nos adultos portugueses são inferiores, mas têm vindo a aumentar (22). Num estudo epidemiológico, realizado numa amostra de adultos, representativa da cidade do Porto, foi verificada uma prevalência de hiperuricémia

de 12,8%, sendo mais frequente nos homens (22).

Fisiopatologia da Hiperuricémia e Gota

a) Catabolismo das purinas

O ácido úrico provém da degradação das purinas (Adenina e Guanina; dois dos nucleótidos que compõem o DNA e o RNA), aproximadamente 85% é de produção endógena e cerca de 15% é resultante da metabolização das nucleoproteínas contidas nos alimentos (4, 6, 8, 23). Estes nucleótidos são captados no fígado, sendo degradados em nucleosídeos, que posteriormente serão convertidos em hipoxantina e esta em xantina, pela enzima xantina oxidase, que também converte a xantina em ácido úrico, produto final da degradação das purinas no organismo humano (4, 8, 24).

b) Fisiologia molecular do transporte e excreção do urato

Os níveis séricos de urato dependem do balanço entre a sua produção e a excreção (8, 17). Normalmente, o organismo elimina urato suficiente por via renal (70%), e em menor proporção por via fecal (30%), mantendo uma concentração plasmática entre 1,5 e 6,0 mg/dl nas mulheres e entre 2,5 e 7,0 mg/dl nos homens (6, 17). O ácido úrico é um ácido fraco, que tem uma alta constante de dissociação, circulando no plasma (pH 7.4) principalmente na forma de urato, ligado à albumina (4, 6, 8, 24). Os cálculos de ácido úrico, formados em urinas com pH ácido, constituem entre 5 a 10% dos cálculos urinários (8, 17, 24). A hiperuricosúria, definida como sendo a excreção renal de urato superior a 800mg/dia nos homens e a 750mg/dia nas mulheres, pode ser uma causa de formação de cálculos de urato. O tratamento dos cálculos de ácido úrico pode passar pela alcalização da urina para pH de 6,0-6,5, por via da ingestão de fruta, legumes e de água mineral alcalina, por exemplo (17). Um estudo de intervenção, numa população de estudantes universitárias japonesas, concluiu que a alcalização da urina, através da modelação da ingestão nutricional, promove a excreção de ácido úrico (18).

c) Relações entre Hiperuricémia, Obesidade e Síndrome Metabólica

A hiperuricémia associa-se, frequentemente, a componentes da síndrome metabólica, como a obesidade e a dislipidémia, e com factores de risco para a doença cardiovascular (4-6, 8-10, 14, 16, 19-21, 25). Em indivíduos com diabetes tipo 2, a obesidade visceral associou-se positivamente à uricemia (10). Este tipo de adiposidade condiciona alterações metabólicas, que contribuem para a acidificação da urina, promotora da formação de cálculos de ácido úrico (26).

Tratamento Farmacológico da Hiperuricémia e Gota

O tratamento farmacológico da hiperuricémia faz-se, habitualmente, com recurso ao Alopurinol, que actua como inibidor da enzima xantinaoxidase (converte a hipoxantina em xantina e esta em ácido úrico), e uricosúricos (por exemplo, probenecida ou sulfpirazona), que bloqueiam a reabsorção tubular de urato, aumentando a sua excreção (5). Em casos de artrite gotosa aguda pode ser prescrita a colchicina, um fármaco utilizado essencialmente nas primeiras 24 horas após a crise (5).

Intervenção Nutricional na Hiperuricémia e Gota

Na Tabela 1 sintetiza-se alguma da evidência disponível, relativa à influência de alimentos e nutrientes seleccionados na incidência de gota.

a) Papel do aporte proteico

Habitualmente aos doentes com hiperuricémia e gota é desaconselhado a ingestão de algumas carnes e marisco, devido à sua riqueza em purinas. De facto, alguns estudos populacionais concluíram que o consumo elevado de carne e de marisco está associado a um risco aumentado de gota e de hiperuricémia (27, 31-32). No entanto, nem todos os alimentos fornecedores de proteínas condicionarão estas alterações, sendo que, por exemplo, o consumo de leite está associado a uma redução do risco, por via do papel uricosúrico das proteínas do leite (27, 31). Acresce que o consumo de proteína vegetal

TABELA 1: Influência de alimentos e nutrientes seleccionados na incidência de gota (Adaptada das referências 20, 27, 28, 29 e 30)

		Comparação ⁽¹⁾	Risco Relativo (95% IC)
Carne (total) ⁽²⁾	Homens	Q5 (>1,92 p/d) vs. Q1 (<0,81 p/d)	1,41 (1,07; 1,86)
Peixe e Marisco	Homens	Q5 (>0,56 p/d) vs. Q1 (<0,15 p/d)	1,51 (1,17; 1,95)
Lactiínios (total) ⁽²⁾	Homens	Q5 (> 2,88 p/d) vs. Q1 (0,88<p/d)	0,56 (0,42; 0,74)
Álcool (total)	Homens	≥ 50g/dia vs. Nenhum	2,53 (1,73; 3,70)
Cerveja ⁽²⁾	Homens	Q5 (> 2,0 beb/d) vs. Q1 (<1 beb/m)	2,51 (1,77; 3,55)
Bebidas Espirituosas ⁽²⁾	Homens	Q5 (> 2,0 beb/d) vs. Q1 (<1 beb/m)	1,60 (1,19; 2,16)
Vinho ⁽²⁾	Homens	Q5 (> 2,0 beb/d) vs. Q1 (<1 beb/m)	1,05 (0,64; 1,72)
Refrigerantes e bebidas açucaradas ⁽²⁾	Homens	> 2,0 beb/d vs. <1beb/m	1,85 (1,08; 3,16)
	Mulheres	> 2,0 beb/d vs. <1beb/m	2,39 (1,34 to 4,26)
Refrigerantes <i>light</i> ⁽²⁾	Homens	> 2,0 beb/d vs. <1 beb/m	1,12 (0,82; 1,52)
	Mulheres	> 2,0 beb/d vs. <1 beb/m	1,18 (0,87; 1,58)
Frutose (total)	Homens	Q5 (> 11,8% do VET) vs. Q1 (<6,9% do VET)	1,81 (1,31; 2,50)
	Mulheres	Q5 (> 11,9% do VET) vs. Q1 (<7,5% do VET)	1,44 (1,04; 2,00)
Vitamina C (Total: inclui fontes alimentares e suplementos)	Homens	≥ 1,500mg vs < 250mg/dia	0,55 (0,38; 0,80)

⁽¹⁾ Q1: 1º quintil; Q5: 5º quintil; p/d: porções por dia; beb/d: bebidas por dia; beb/m: bebidas por mês; % do VET: percentagem da ingestão energética total

⁽²⁾ Porções: Carne (total): 112-168g; Peixe e Marisco: 80-140g; Lactiínios (total): 240ml; Cerveja: 355ml; Bebidas Espirituosas: 44ml; Vinho: 118ml; Refrigerantes e bebidas açucaradas: 355ml; Refrigerantes *light*: 355ml
IC: Intervalo de Confiança

também não parece associar-se a um acréscimo no risco de gota, mesmo quando se consideram vegetais fornecedores de purinas (27). Note-se ainda que a ingestão total de proteína não parece estar directamente associada à elevação dos níveis séricos de ácido úrico (31-33).

b) Papel da restrição calórica

A insulinoresistência e a hiperleptinémia, associadas ao excesso de peso e à obesidade abdominal, parecem condicionar uma diminuição da excreção do ácido úrico, aumentando assim os seus níveis séricos (4, 10, 14). Em doentes com hiperuricémia e excesso de peso, é aconselhada uma restrição energética moderada (33-34). A perda de peso pode representar uma estratégia eficiente para reduzir os níveis séricos de ácido úrico, especialmente em mulheres na pós-menopausa e em homens (35).

c) Papel do aporte hídrico

Os cálculos de ácido úrico formam-se em urinas com pH ácido (8, 36-37). Em associação a uma dieta que promova a alcalinização da urina (rica em citrato e bicarbonato) é recomendável uma ingestão hídrica que promova um volume de urina a rondar os dois litros nas 24 horas (37). A ingestão de água, por via do aumento da excreção renal, conduz a uma diminuição dos níveis séricos de ácido úrico, bem como a uma menor probabilidade de formação de cálculos renais. Em resumo, recomenda-se a ingestão de cerca de 2-3 litros de líquidos por dia, dando-se preferência à ingestão de água (5).

d) Papel do etanol

O consumo de etanol pode induzir hiperuricémia, por diminuição da excreção e aumento da produção do ácido úrico (11-13). No seu metabolismo hepático, o etanol é primeiro oxidado em acetaldeído, que é oxidado em acetato. O acetato é metabolizado em acetil-CoA e durante esta conversão o ATP é desfosforilado em AMP. Uma parte desse AMP pode entrar na via da degradação do nucleótido de adenina, conduzindo à produção de ácido úrico. Durante o metabolismo do etanol ocorre o aumento dos níveis séricos de lactato que, a nível renal, condiciona uma diminuição da uricosúria (4, 12-13, 33). Considerando os resultados obtidos do *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, efetuado numa população de 14809 pessoas dos EUA, as diferentes bebidas alcoólicas (cerveja, licor e vinho) têm diferente impacto nos valores séricos de ácido úrico. O consumo moderado de vinho (até um copo por dia) não se associa ao aumento do risco de hiperuricémia, em contraponto ao consumo de cerveja que confere um risco maior (38). Além do seu teor de álcool, a cerveja é rica em purinas, em especial guanosina, favorecendo assim a hiperuricémia e o risco de gota (39).

e) Papel da Frutose

Há alguma evidência que associa a ingestão elevada de frutose com o aumento das concentrações séricas de ácido úrico (15, 40-41). Durante o seu metabolismo hepático, a frutose é fosforilada a frutose 1-fosfato, por acção da enzima frutoquinase (4). Esta reacção estimula a hidrólise do ATP, com um subsequente aumento de AMP (40). Posto isto, a enzima aldolase quebra a frutose 1-fosfato em dihidroxiacetona-fosfato e D-gliceraldeído (4). A acção da frutoquinase é rápida, mas a reacção com a aldolase é lenta, o que implica que, quando a ingestão de fru-

tose é excessiva, exista uma acumulação da frutose 1-fosfato e uma diminuição da concentração intracelular do fosfato inorgânico (4). A baixa disponibilidade de fosfato limita a formação de ATP, assim o ADP ou o AMP resultantes deste metabolismo são catabolizados, conduzindo à hiperuricémia (4). Importa também atentar à importância da ingestão de sorbitol, que pode ser convertido em frutose com acção da enzima sorbitol desidrogenase, podendo contribuir para o aumento da produção de uratos (4).

Papel da Actividade Física em Indivíduos com Hiperuricémia e Gota

A actividade física é considerada um meio importante de prevenção da hiperuricémia (15, 24). Em indivíduos do sexo masculino, concluiu-se que o risco de gota é mais baixo naqueles que são fisicamente mais ativos e que mantêm o peso adequado (15). A prática de exercício físico de intensidade moderada associa-se a concentrações mais baixas de ácido úrico, podendo ser útil na prevenção de gota (24).

ANÁLISE CRÍTICA

A alimentação será uma via segura e efectiva na prevenção e abordagem terapêutica da hiperuricémia e da gota. A evidência disponível sustenta a importância das estratégias nutricionais, muito para além da clássica restrição de purinas. Algumas referências continuam a propor que o doente com gota opte pela evicção de alimentos ricos em purinas, tais como o porco, caça, vísceras, charcutaria, conservas de peixe, mariscos, café, chá e chocolate (5). No entanto, outros autores alargam a lista de alimentos a evitar ao etanol e ao consumo excessivo de frutose (5, 42). Na realidade, a associação entre uma dieta hiperproteica, fonte de alimentos ricos em purinas, com a hiperuricémia e a gota, carece de documentação científica adequada (28, 43). Embora as dietas hiperproteicas possam conter, concomitantemente, grandes quantidades de purinas, a sua ingestão não está directamente associada com os níveis do ácido úrico sérico (31-33). Em boa verdade, Li-Ching e colaboradores já haviam chamado a atenção para o facto do consumo de alimentos ricos em purinas per se não ser factor de risco importante para o aparecimento de gota (42). Numa abordagem holística do doente com hiperuricémia e/ou gota, recomenda-se que se rastreiem e tratem os factores de risco cardiovascular, que fazem parte da síndrome metabólica, nomeadamente a obesidade, hipertensão, hiperlipidemia, insulinoresistência e diabetes (44-45). De facto, existe investigação que demonstrara um risco aumentado de gota em homens com IMC maior ou igual a 25, sendo que a magnitude dessa associação varia positivamente com o aumento do IMC (46). Em doentes com aumento da adiposidade e naqueles com síndrome de resistência à insulina, a hiperuricémia também estará associada a uma redução na uricosúria (4, 47). Portanto, em doentes obesos, a orientação dietética deve ser no sentido de uma dieta hipocalórica, com vista ao controlo não só da uricemia, mas também do peso e das comorbilidades. Um aspecto de extrema importância na orientação nutricional do doente com hiperuricémia ou gota é o consumo de bebidas alcoólicas e de alimentos ricos em frutose. A ingestão de álcool aumenta a uricemia,

por incrementar a degradação do ATP em adenosina monofosfato (AMP), que é rapidamente convertido em ácido úrico e também por reduzir a excreção renal do ácido úrico (4, 11-13). Quanto à ingestão de alimentos ricos em frutose, existe um grande conjunto de evidência científica que os associa ao aumento dos níveis séricos de ácido úrico. Contudo, existe a necessidade de fazer um contraponto, relativamente ao tipo de alimentos ricos em frutose, uma vez que a fruta, por exemplo, é responsável pela alcalinização da urina, o que vai promover o aumento da excreção de ácido úrico. Por outro lado, este efeito uricosúrico pode ser ainda incrementado pelo fornecimento concomitante de vitamina C (30).

CONCLUSÕES

A prevalência da hiperuricémia tem vindo a aumentar na nossa população, sendo essencial definir linhas orientadoras para a intervenção nutricional a este nível. A hiperuricémia e a gota, geralmente, estão associadas com a obesidade, hipertensão, dislipidemia, aterosclerose e síndrome metabólica. Neste contexto, um doente com gota representa uma oportunidade singular para uma avaliação mais abrangente e uma orientação dietética mais objetiva e esclarecida. Assim sendo, as linhas orientadoras em termos de intervenção nutricional devem incidir nomeadamente: a) na adequação do consumo de alimentos ricos em proteínas e purinas, por exemplo, assegurando o consumo adequado de leite e derivados; b) na prescrição de um plano alimentar estruturado e ligeiramente hipocalórico em casos de obesidade; c) na restrição de bebidas alcoólicas; d) na restrição de bebidas ou produtos alimentares com quantidades excessivas de frutose e/ou sorbitol; e) na ingestão diária de cerca de dois litros de água alcalina.

Neste contexto, a terapêutica nutricional não deverá estar limitada às estratégias de evicção de alimentos ricos em purinas, adoptando uma perspectiva holística, baseada na evidência disponível. Com este formato, constituirá uma ferramenta potencialmente mais eficaz, ao dispor dos profissionais de saúde, nomeadamente os nutricionistas, na promoção de ganhos em saúde para os utentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nuki G, Simkin, PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8: 1-5
2. Garrod AB. Observations on certain pathological conditions of the blood and urine in gout, rheumatism and Bright's disease. *Trans M-Chir Soc Edinburgh* 1848; 31: 83-97.
3. Rundles RW et al. Effects of a xanthine oxidase inhibitor on thiopurine metabolism, hyperuricaemia and gout. *Trans Assoc Am Physicians* 1963; 76: 126-140
4. de Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2012; 4:1-12
5. Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem atual da gota. *Acta Médica Portuguesa* 2011; 24: 791-798
6. Jin M et al. Uric acid, Hyperuricemia and Vascular Diseases. *Front Biosci* 2012; 17: 656-669
7. Nicholls A et al. Effect of Oestrogen Therapy on Plasma and Urinary Levels of Uric Acid. *British Medical Journal* 1973; 1: 449-451
8. Grassi D et al. Chronic Hyperuricemia, Uric Acid Deposit

- and Cardiovascular Risk. *Pharmaceutical Design* 2013; 19: 2432-2438
9. Ogbera AO, Azenabor A. Hyperuricaemia and the metabolic syndrome in type 2 DM. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010; 2: 24-31
10. Kim TH et al. The relationship between the regional abdominal adipose tissue distribution and the serum uric acid levels in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2012; 4: 1-7
11. Puig JG, Fox IH. Ethanol-induced activation of adenine nucleotide turnover. *J. Clin. Invest* 1984; 74: 936-941
12. Boban M, Modun D. Uric acid and antioxidant effects of wine. *Croat Med J.* 2010; 51: 16-22
13. Lieber CS et al. Interrelation of uric acid and ethanol metabolism in man. *Journal of Clinical Investigation* 1962; 41: 1863-1870
14. Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1480-1487
15. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 336: 309-312
16. Cohen E et al. Hyperuricemia and Metabolic Syndrome: lessons from a large cohort from Israel. *IMAJ* 2012; 14: 676-680
17. Hediger MA et al. Molecular physiology of urate transport. *Physiology* 2005; 20: 125-133
18. Kambara A et al. Urine alkalization facilitates uric acid excretion. *Nutrition Journal* 2010; 9: 1-5
19. Lee J et al. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* 2012; 3: 181-187
20. Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Research & Therapy* 2010; 12: 223-234
21. Zhu Y et al. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population. The national health and nutrition examination survey 2007-2008 2011. *Arthritis and Rheumatism*; 63: 3136-3141
22. Abreu E et al. Associação entre a hiperuricemia e a resistência à insulina. *Acta Médica Portuguesa* 2011; 24: 565-574
23. Nishida Y et al. Influence of Physical Activity Intensity and Aerobic Fitness on the Anthropometric Index and Serum Uric Acid Concentration in People with Obesity. *Internal Medicine* 2011; 50: 2121-2128
24. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med* 1993; 14: 615-631
25. Kim SY et al. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 885-892
26. Otsuki M et al. Association of urine acidification with visceral obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine Journal* 2011; 58: 363-367
27. Choi HK et al. Purine-Rich Foods, Dairy and Protein Intake, and the risk of gout in men. *The New England Journal of Medicine* 2004; 350: 1093-1103
28. Choi HK et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *The Lancet* 2004; 363: 1277-81
29. Choi HK et al. Fructose-Rich Beverages and the Risk of Gout in Women. *JAMA* 2010; 304: 2270-2278
30. Choi HK et al. Vitamin C Intake and the Risk of Gout in Men - A Prospective Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 502-507
31. Choi HK et al. Intake of Purine-Rich Foods, Protein, and Dairy Products and Relationship to Serum Levels of Uric Acid. *The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis & Rheumatism* 2005; 52: 283-289.
32. Villegas R et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: The Shanghai Men's Health Study 2012; 22: 409-416
33. Fam AG. Gout, Diet, and the Insulin Resistance Syndrome. *The Journal of Rheumatology* 2002; 29: 1350-1355
34. Dessein PH et al. 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* 2000; 59: 539-543
35. Ishizaka N et al. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals. *J Rheumatol* 2010; 37: 410-416
36. Liebman SE et al. Uric acid nephrolithiasis. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 251-257
37. Grases F et al. Renal lithiasis and nutrition. *Nutrition Journal* 2006; 5: 23-30
38. Choi HK, Curhan G. Beer, Liquor, and Wine Consumption and Serum Uric Acid Level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 51: 1023-1029
39. Gibson T et al. Beer drinking and its effects on uric acid. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 203-9
40. Tappy L, Lê K. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev* 2010; 90: 23-46
41. Rho YH et al. The epidemiology of uric acid and fructose. *Semin Nephrol* 2011; 5: 410-419
42. Khanna D et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care & Research* 2012; 64: 1431-1446
43. Ching L et al. A case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 690-701
44. Kramer HM, Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 37-42
45. Arromdee E et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheumatol* 2002; 29: 2403-6
46. Choi HK et al. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and the risk of gout in men: the Health Professionals Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 742-8
47. Yamashita S et al. 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. *Int J Obes* 1986; 10: 255-64