

Диета при подагре и гиперурикемии

Желябина О.В., Елисеев М.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Ольга Владимировна Желябина;
olga-sheliabina@mail.ru

Contact: Olga Zhelyabina;
olga-sheliabina@mail.ru

Поступила 29.09.16

Представлен обзор наиболее важных работ, посвященных изучению влияния отдельных продуктов питания и компонентов пищи на риск развития подагры, ее клинические проявления и уровень урикемии. Рассмотрены некоторые механизмы, вероятно, лежащие в основе влияния особенностей питания на уровень урикемии. Показано, что имеющиеся данные о возможности изменения рациона питания, при должном их применении, могут существенно повлиять как на заболеваемость подагрой, так и на течение уже имеющегося заболевания.

Ключевые слова: подагра; диета.

Для ссылки: Желябина ОВ, Елисеев МС. Диета при подагре и гиперурикемии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):436-445.

DIET IN GOUT AND HYPERURICEMIA Zhelyabina O.V., Eliseev M.S.

The paper reviews the most important works devoted to the study of the impact of individual foods and food components on the risk of gout, its clinical manifestations and the level of uricemia. It considers some mechanisms probably underlying the impact of dietary patterns on the level of uricemia. It is shown that the available data on possible alterations in the diet with their proper application can considerably affect both the incidence of gout and the course of the current disease.

Key words: gout; diet.

For reference: Zhelyabina OV, Eliseev MS. Diet in gout and hyperuricemia. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;5(4):436-445 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-436-445>

Подагра является наиболее частой причиной артрита, и только в США почти 4% взрослого населения (более 8 млн) страдают подагрой [1]. Заболеваемость в последние десятилетия непрерывно увеличивается, что может быть связано с целым рядом факторов, включая рост распространенности сопутствующих подагре расстройств (среди которых артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца – ИБС, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, хронические болезни почек), увеличение продолжительности жизни, широкое применение различных лекарственных препаратов, способствующих развитию гиперурикемии (прежде всего диуретиков), а также изменения в диете [2–7]. Гиперурикемия является основным патогенетическим фактором развития и прогрессирования подагры, и полный контроль над болезнью возможен только при использовании лечения, направленного на снижение сывороточного уровня мочевой кислоты (МК) [2, 8]. Вплоть до 60–70-х годов XX в. основным методом снижения концентрации МК, а следовательно, и лечения, была диета, необходимость которой при подагре была описана еще Гиппократом [9]. И хотя диета не может считаться альтернативой медикаментозному лечению у большинства пациентов, ее необходимость указана во всех ведущих рекомендациях по лечению подагры [10–13]. Однако на практике довольно сложно реализовать возможность диетотерапии, поскольку в учреждениях первичной медицинской помощи практически нет доступа к консультации квалифицированного диетолога. Кроме того, хотя

основные принципы диетотерапии при подагре остаются неизменными на протяжении столетий, в последнее время некоторые из них пересмотрены и продолжают изучаться, но далеко не всегда новые данные используются в конкретных рекомендациях, даваемых врачом пациенту. Это происходит, в частности, вследствие низкой осведомленности врачей о принципах профилактики и лечения подагры, что подтверждено рядом исследований [14–17].

Целью работы является анализ наиболее важных исследований, посвященных изучению влияния отдельных продуктов питания и компонентов пищи на риск развития подагры, ее клинические проявления и уровень урикемии.

Алкоголь

Алкоголь – наиболее давно известный алиментарный фактор развития и обострения подагры [9]. В 1876 г. Альфред Гаррод писал: «...использование ферментированных растворов является самым мощным из всех предполагаемых причин подагры, настолько мощным, что может возникнуть вопрос, была бы известна человечеству подагра, если бы люди не предавались питию...» [18].

Эпидемиологические данные не оставляют сомнений в истинности подобного мнения. В исследовании G.P. Rodnan и соавт. [19] было показано, что потребление алкоголя производит большее воздействие на уровень МК сыворотки, чем прием высокопуриновых продуктов. Н.К. Choi и соавт. [20] в проспективном 12-летнем наблюдении, включавшем

47 150 мужчин, установили независимую от других факторов ассоциацию между приемом алкогольных напитков и риском развития подагры (за это время возникновение подагры было зафиксировано в 1,5% случаев, подтверждающие эпидемические масштабы роста заболеваемости), увеличивающуюся пропорционально объему потребляемого алкоголя: в сравнении с полностью отвергающими алкогольные напитки относительный риск (ОР) при употреблении этилового спирта в дозе 10,0–14,9 г/сут составил 1,32 (95% доверительный интервал – ДИ – 0,99–1,75), по 15,0–29,9 г/сут – 1,49 (95% ДИ 1,14–1,94), по 30,0–49,9 г/сут – 1,96 (95% ДИ 1,8–2,60) и $\geq 50,0$ г/сут – 2,53 (95% ДИ 1,73–3,70; $p < 0,0001$).

В патогенезе этанол-индуцированной гиперурикемии задействовано несколько механизмов. Даже при эпизодическом употреблении алкоголя развивается временная гиперлактат-ацидемия, приводящая к снижению почечной экскреции, усиленной реарсорбции уратов путем активации лактат-уратных каналов и, как следствие, к гиперурикемии [21, 22]. Хроническое же употребление алкоголя стимулирует продукцию пуринов за счет усиления деградации аденозинтрифосфата (АТФ) до аденозинмонофосфата (АМФ) через конверсию ацетата до ацетил-КоА, что способствует нарастанию гиперурикемии [23]. Кроме того, в компоненты некоторых крепких алкогольных напитков входит свинец, снижающий экскрецию МК [24]. Наконец, при употреблении алкоголя происходит ингибция образования активного метаболита – оксипуринола, с чем связан низкий эффект аллопуринола у продолжающих употреблять алкоголь больных подагрой, и обострения артрита в таких случаях часто связаны именно с хроническим потреблением алкоголя, даже при приеме адекватной дозы аллопуринола [25, 26]. Можно также предположить, что прием алкоголя способствует развитию ожирения, учитывая его большую энергоемкость. Кроме того, лица, злоупотребляющие спиртным, как правило, забывают принимать лекарства [25, 2].

Частота алкоголь-индуцированной подагры точно не определена, однако предполагается, что половина страдающих подагрой злоупотребляют алкоголем [21]. В исследовании R.J. Vonnie и соавт. [27] было показано, что количество принимаемого алкоголя в неделю у больных подагрой было практически в 2 раза большим, чем в контрольной группе. Вклад данного фактора в развитие подагры имеет половые отличия: с одной стороны, среди больных подагрой женщин доля употребляющих алкоголь существенно меньше, чем у мужчин [28], но при этом, по данным Framingham Heart Study, у злоупотребляющих алкоголем женщин ОР развития подагры составляет 3,10 (95% ДИ 1,69–5,68), тогда как у мужчин он почти в 1,5 раза меньше (ОР= 2,21; 95% ДИ 1,56–3,14) [29].

У пациентов с подагрой прием алкоголя ассоциируется с большей частотой острых приступов артрита, которые могут развиваться при меньшем сывороточном уровне МК, чем у тех больных, которые алкоголем не злоупотребляют [21, 30].

Практическую ценность имеют и данные о различиях во влиянии на сывороточный уровень МК и риск развития подагры отдельных алкогольных напитков. В 2004 г. Н.К. Choi и соавт. сравнили влияние на уровень урикемии пива, ликера и вина [31]. Результаты показали, что уровень МК увеличивался после приема пива или ликера, но не вина (в адекватных количествах). Авторы пришли к выводу,

что влияние отдельных спиртных напитков на сывороточный уровень МК значительно варьирует: пиво дает больший прирост, чем другие напитки, и этот эффект у женщин выражен больше, чем у мужчин.

Проведенное в 2010 г. исследование **CARDIA** (the Coronary Artery Risk Development in Young Adults) выявило связь между высоким уровнем МК, риском развития подагры и потреблением пива, причем у женщин она была также более сильной [32]. Кроме того, по результатам исследования не исключалось, что влияние и высоких концентраций МК, обусловленное умеренным и высоким потреблением алкоголя, увеличивает риск не только подагры, но и раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний.

К. Nakamura и соавт. [33] в результате 6-летнего наблюдения 3310 японских мужчин в возрасте 20–54 лет выявили, что даже привычное потребление алкоголя способствовало развитию подагры. И хотя было отмечено большее, в сравнении с другими напитками, влияние пива на уровень МК в крови, авторы отмечают что основное значение имела доза алкоголя, а не его разновидность.

Установлено, что стандартные сорта пива содержат, помимо небольших (в сравнении с другими алкогольными напитками) количеств спирта, около 8 мг пуринов на 100 мл. Более того, некоторые из них, особенно слабоалкогольные, содержат еще большее количество пуринов. Возможно, именно метаболизм пуриновых составляющих пива, включая быстро реабсорбирующийся гуанозин, вызывает гиперпродукцию уратов [33].

Стоит отметить данные исследований, продемонстрировавших, что при употреблении вина в небольших дозах (не более двух бокалов в день) повышения сывороточного уровня МК не происходит. Более того, умеренное потребление вина ассоциировалось с более низким сывороточным уровнем МК, чем у лиц, не употребляющих спиртные напитки. Причины такого эффекта пока неизвестны [20], но можно предположить, что они схожи с таковыми для некоторых других продуктов растительного происхождения.

С другой стороны, 10-летнее наблюдение 724 пациентов с подагрой продемонстрировало, что даже эпизодическое употребление алкоголя, в том числе в умеренном количестве, независимо от типа алкогольного напитка связано с повышенным риском повторных приступов подагры [34].

Суждения о том, возможно ли разрешать небольшие количества вина пациентам, как и изложенные данные, расходятся. По мнению Т. Neogi и соавт., «...любой тип алкоголя может спровоцировать приступ; это не только пиво или ликер, но и вино. Каждый пациент индивидуален, так что “безопасный” предел (безопасное количество принятого алкоголя) не может быть однозначно установлен, но, очевидно, воздержание от алкоголя позволило бы избежать любого риска атаки из-за приема алкоголя» [34]. Это находит отражение в рекомендациях по ведению больных Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), согласно которым потребление любых алкогольных напитков, включая вино, противопоказано [12]. Аналогичные же рекомендации Европейской антиревматической лиги (The European League Against Rheumatism – EULAR) не столь беспощадны и акцентируют внимание на необходимости запрета употребления пациентами с подагрой пива и крепких спиртных напитков [35].

Мясо и морепродукты

Исторически сложилось так, что «эпидемии подагры», описанные во времена Священной Римской империи и в XIX в. в Англии, авторы связывали с особенностями диеты (переедание, повышенное употребление мяса) и приемом алкоголя [36]. Тем не менее конкретные возможности влиять на уратный обмен отдельных компонентов питания стали изучаться совсем недавно.

Z. Miao и соавт. [37] сообщают о результатах эпидемиологического исследования популяции китайцев из 5003 человек в возрасте от 20 до 80 лет. Эта работа продемонстрировала ассоциацию высокого уровня потребления мяса, рыбы и морепродуктов с гиперурикемией и подагрой, а также влияние на рацион питания социальных факторов. Распространенность гиперурикемии и подагры была выше в городах и наиболее экономически развитых регионах, что отражало большее потребление мяса и морепродуктов городскими жителями по сравнению с жителями сельской местности, а также жителями экономически развитых территорий по сравнению с наименее развитыми.

Потребление мяса и морепродуктов увеличивало риск подагры в 1,5 раза, по данным Н.К. Choi и соавт. [38]. Аналогично алкоголю, ассоциация между количеством потребляемого мяса и морепродуктов и уровнем МК была выявлена в исследовании NHANES-III (the Third National Health and Nutrition Examination Survey) [39].

Однако в настоящее время мало известно о составе и количестве отдельных пуринов в большинстве пищевых продуктов, особенно когда они приготовлены различными способами [40]. Кроме того, биодоступность разных пуринов, содержащихся в продуктах, значительно варьирует. Например, в экспериментах доказано, что биодоступность пуринов выше для РНК, чем для эквивалентного количества ДНК, и выше для аденина, чем для гуанина [41]. Следует отметить, что в рассматриваемых исследованиях наблюдали преимущественно пациентов с гиперурикемией, но не с подагрой, хотя клиническое значение гиперурикемии у них существенно различается, тем более что у большинства пациентов с гиперурикемией подагра так и не развивается, особенно если повышение сывороточного уровня МК умеренное [42, 43]. Таким образом, трудно предсказать, будет ли конкретный пищевой продукт влиять на риск подагры, и если да, то в какой степени.

Результаты исследования Y. Zhang и соавт. [44], демонстрирующие, что потребление богатых пуринами продуктов преимущественно животного происхождения увеличивает риск приступов артрита у пациентов с подагрой почти в 5 раз, в этом отношении весьма показательны. В течение года участники сообщали о наличии множества потенциальных факторов риска (диетические факторы, использование лекарственных средств, инфекции, иммунизация, физическая активность и др.) на протяжении двух дней до приступа. Был рассчитан общий объем потребления пуринов в этот период. Определялась связь общего потребления пуринов с риском приступов артрита, учитывая, что каждый пациент мог иметь и другие факторы, влияющие на риск развития обострения. Отдельно оценивалось влияние потребления пуринов животного (мясо, морепродукты) и растительного (овощи, фрукты) происхождения на риск повторных приступов подагры. В многофакторную регрессионную модель были включены

также употребление алкоголя, аллопуринола, диуретиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), колхицина. Кроме того, оценивали потенциальные эффекты потребления пуринов в зависимости от пола больных и типа алкоголя (пиво, вино, ликер). Исследование показало, что влияние потребления пуринов на риск повторных приступов подагры сохраняется независимо от пола, возраста, употребления алкоголя, приема диуретиков, аллопуринола, НПВП и колхицина (все значения $p < 0,01$). Для животных пуринов данная ассоциация была большей, чем для растительных [44].

Естественно, что влияние на риск подагры отдельных продуктов может суммироваться. К.Н. Choi и соавт. [38], наблюдавшие 51 529 пациентов, не имеющих подагры, показали, что ежедневное употребление мяса или морепродуктов связано с увеличением риска развития подагры на 21%, а дополнительное к мясу еженедельное употребление порции морепродуктов сопровождалось еще 7% ростом риска. Более высокий уровень потребления мяса и морепродуктов был связан с повышенным риском подагры, в то время как более высокий уровень потребления молочных продуктов, напротив, — со снижением риска.

Практическое применение низкопуриновой диеты, акцентированное на ограничении животных пуринов, имеет доказанное профилактическое значение. W. Kullich и соавт. [45] обследовали более 300 пациентов с бессимптомной гиперурикемией, у 96,7% из которых было выявлено повышение содержания холестерина сыворотки (>200 мг/дл). В течение 4 нед пациенты соблюдали диету с низким содержанием липидов и пуринов. Отмечалось снижение массы тела, уровня холестерина, триглицеридов и МК.

Растительные пурины, соевый белок

В последние годы накапливается все больше доказательств того, что, в отличие от пуриносодержащих продуктов животного происхождения, богатая пуринами растительная пища не оказывает негативного влияния на уратный обмен и распространенное ранее мнение, что соевые продукты способны увеличить риск развития подагры и противопоказаны для больных подагрой, может быть оспорено [46].

В эпидемиологическом исследовании R. Villegas и соавт. [47] наблюдали 3978 мужчин в возрасте 40–74 лет, проживающих в Шанхае. Было обнаружено, что собственное потребление белка не способствует гиперурикемии и это может быть следствием влияния на уровень урикемии растительных белков, наличие которых в рационе питания, в свою очередь, обратно коррелировало с гиперурикемией, что особенно отчетливо проявлялось при сравнении между собой нижнего и верхнего квинтилей потребления (вероятность наличия гиперурикемии в верхнем квинтиле была ниже на 23%). Авторы отдельно проанализировали риск для необработанных соевых бобов и соевых продуктов (соевый творог тофу, жареный соевый творог, вегетарианская курица, соевый творожный торт), и если в первом случае ассоциация между потреблением соевых бобов и гиперурикемией лишь отсутствовала, то во втором наблюдалась обратная корреляция с распространенностью гиперурикемии. Аналогичная зависимость была установлена и для соевого молока.

Вывод о том, что малое количество соевых продуктов в рационе может приводить к повышению риска раз-

вития гиперурикемии, был сделан на основании результатов эпидемиологического исследования в Тайване, включившего 752 пожилых мужчины в возрасте 65 лет и старше [48].

Другие исследования, хотя и не были столь объемны, также заслуживают упоминания. Так, W.H. Pan и соавт. [49] наблюдали 55 вегетарианцев и 59 студентов-медиков не вегетарианцев в возрасте от 20 до 30 лет. Вегетарианцы употребляли в среднем 3,5 порции соевых продуктов, не вегетарианцы — только одну порцию. Сывороточные уровни МК не различались у вегетарианцев и не вегетарианцев мужчин, но у женщин-вегетарианок уровень МК был достоверно ниже, чем у не вегетарианок.

Цитируемые работы имеют ограничения, так как включали пациентов только китайской этнической принадлежности, которые по образу жизни и рациону питания могут глобально отличаться от представителей других этносов, и в них не изучалась связь между потреблением сои и риском развития собственно подагры. Кроме того, не оценивались некоторые другие компоненты рациона, которые также могли влиять на уровень МК в крови: потребление витамина С, молочных белков, сладких напитков.

Предположение, что белковые диеты, обычно приводящие к перепроизводству пуринов и, как следствие, гиперурикемии, могут одновременно увеличивать экскрецию МК с мочой, было сделано довольно давно [50]. Впервые же непосредственно сравнили влияние изолированного соевого белка и других белков на уровень МК сыворотки канадские исследователи D.R. Garrel и соавт. [51]. После голодания в течение ночи десять молодых здоровых мужчин и женщин принимали 80 г казеина, или лактальбумина, или соевого белка. Уровень МК сыворотки измерялся исходно, через 1, 2 и 3 ч после приема белка. Через 3 ч сывороточный уровень МК немного повысился только у тех, кто получал соевый белок, тогда как казеин и лактальбумин его снижали (у принявших лактальбумин снижение составило внушительные 10%). Клиренс же МК с мочой увеличивался во всех трех случаях.

Однако экстраполяция данных этого и подобных клинических исследований на практику представляется затруднительной. Так, в реальности возможность одномоментного потребления 80 г соевого белка довольно сомнительна, поскольку эта доза полностью соответствует суточной потребности здорового человека и будет содержаться примерно в 1000 г тофу или 400–450 г соевых сосисок, а одномоментное потребление такого количества малореально. Кроме того, зерно сои — продукт очень энергоемкий (364 ккал/100 г, что намного превышает калорийность других зерновых культур) и базовое потребление большого количества сои как основы рациона питания может быть причиной избыточного калоража.

Исследование D. Brule и соавт. [52], проведенное в те же годы, было иным по структуре и в большей степени приближенным к практике: сравнивали уровни МК у 18 здоровых мужчин 20–48 лет после приема блюд, содержащих примерно 50 г белка из различных источников — рыбы (пикша), печени и соевых бобов. Через 120 мин после приема внутрь указанных продуктов увеличение сывороточных уровней МК было статистически значимым ($p < 0,05$) во всех трех группах: максимально после приема пикши (в среднем на 0,34 мг/дл) и в существенно меньшей степени, на 0,15 и 0,25 мг/дл, в ответ на прием соответст-

венно печени и сои. Однако всего через 240 мин уровни МК вернулись к исходным значениям во всех группах.

Интересно, что все три блюда содержали одинаковое количество пуринов, но типы их (компонентное соотношение) различались, что принципиально важно, так как известно, что вклад двух пуриновых оснований — аденина и гуанина — в алиментарный генез гиперурикемии различен: потребление здоровыми мужчинами белкового экстракта, содержащего 1175 мг аденина, приводило к увеличению сывороточного уровня МК более чем на 100 мкмоль/л, а гуанин в том же количестве достоверного влияния на этот показатель не оказывал [41].

На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что «исключение из диеты пациентов с подагрой некоторых продуктов с высоким содержанием нуклеиновых кислот, таких как печень и бобовые, представляется чрезмерным ограничением...» [52]. Результаты приведенных выше популяционных исследований его подкрепляют.

Есть данные, что некоторые растительные продукты могут уменьшать интенсивность кристалл-индуцированного воспаления. Широко используемое в традиционной тайваньской медицине кунжутное масло при приеме внутрь в опыте на крысах, которым индуцировали приступ подагры путем инъекций кристаллов моноурата натрия, в сравнении с контролем снижало суммарное количество клеток в лаваже из очага воспаления и в окружающих тканях, в том числе лейкоцитов и нейтрофилов, активированных тучных клеток, уровни фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1 β (ИЛ1 β) и ИЛ6, белков системы комплемента C3a и C5a; снижалась активность ФНО α и ИЛ4 в тучных клетках [53]. Причиной может быть сезамол — органическое производное фенола, обладающее противовоспалительным и антиоксидантным эффектами [54–56].

Молочные продукты

В отличие от мяса и морепродуктов, молочные продукты (молоко, сыр, йогурт, мороженое) бедны пуринами, но содержат белки, обладающие урикозурическим действием [51].

Н.К. Choi и соавт. [39] изучили взаимосвязь между сывороточным уровнем МК и потреблением молочных продуктов, в том числе молока и йогурта. Оказалось, что употребляющие молоко не реже одного раза в день имели более низкий уровень МК сыворотки, чем те, кто вовсе не пил молоко. Использующие в питании йогурт по крайней мере 1 раз в 2 дня также имели более низкий уровень МК, чем те, кто его не употреблял.

Мультифакторный анализ с участием 2076 здоровых шотландцев показал, что употребление обезжиренного молока и низкокалорийного йогурта обратно коррелирует с сывороточным уровнем МК, в то время как богатые пуринами растительные продукты не продемонстрировали достоверных ассоциаций с показателями урикемии, а подслащенные напитки, напротив, коррелировали с уровнем МК положительно [57]. Помимо продуктов питания анализ был проведен для таких компонентов пищи, как лактоза, кальций и фруктоза. Потребление первых двух способствовало снижению уровня МК обратно пропорционально, что позволило авторам рассматривать их в качестве возможных участников реализации благотворного влияния молока на уратный обмен. В то же время фруктоза,

наличие которой в подслащенных напитках также могло бы объяснить найденную корреляцию, на уровень МК не влияла.

Положительный эффект молочных продуктов, особенно обезжиренного и низкокалорийного йогурта, на показатели уратного обмена наблюдался и в ряде других работ, причем как при краткосрочном, так и при длительном приеме [51, 58–61].

Эффект молока реализуется и в отдельных социальных группах, что, учитывая однородность образа жизни, включая поведение, социальную активность и т. д., снижает вероятность ложных результатов. В исследование, проведенное в Монреале, включено 158 католических монахинь, случайным образом распределенных в группы, в одной из которых участники употребляли 30 г молочного белка ежедневно, в другой – не употребляли молочные продукты вообще. Остальные компоненты и объем пищевого рациона были полностью идентичны. В группе на молочной диете динамика уровня МК была статистически незначимой (отмечалось снижение на 4 мкмоль/л относительно исходного содержания), но у пациентов на безмолочной диете он достоверно увеличился (на 7,8 мкмоль/л; $p=0,03$) [62]. Более детальный анализ данной статьи позволяет сделать еще несколько выводов. Так, включение в рацион молока хотя и привело к существенному увеличению потребления белка, но уменьшило долю белков животного происхождения, косвенно подтверждая правоту тех исследователей, которые не нашли зависимости между общим объемом потребления белка и гиперурикемией [62]. Одной из причин, которые могли уменьшить урат-снижающий эффект молока, могло быть параллельное увеличение потребления молочных жиров, как насыщенными, так и ненасыщенными, а также холестерина, способствующих кетонемии, при которой клиренс МК снижается [63]. Это позволяет предположить, что обезжиренное молоко и молочные продукты для пациентов с подагрой и гиперурикемией предпочтительнее. Наконец, возможно, что увеличение потребления фруктов и овощей, витаминов С и Е получавшими безмолочную диету не было эффективной альтернативой молоку и не компенсировало рост урикемии в этой группе.

Механизм урат-снижающего эффекта молочных продуктов по-прежнему полностью не установлен, хотя существует несколько гипотез урикозурического действия компонентов молока. Среди возможных составляющих молочных продуктов, участвующих в снижении уровня МК, кальций, фосфор, магний, лактальбумин, казеин, лактоза, оротовая кислота, витамин D₃ [51, 57, 62, 64, 65].

В 2012 г. было проведено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование влияния приема порошка обезжиренного молока, обогащенного гликомакропептидом и G600 экстрактом молочного жира, не только на сывороточный уровень МК, но и на клинические проявления подагры. Было выявлено, что при ежедневном приеме гликомакропептид, 64-аминокислотный фрагмент κ-казеина и экстракта жира в молоке G600 могут уменьшить частоту развития острого артрита при подагре. Помимо урикозурического действия компонентов молока предполагается, таким образом, и противовоспалительный эффект, механизмы которого пока не известны. При этом отмечена зависимость выраженности противовоспалительного и урикозурического ответа от дозы принятых веществ [66].

Употребление сахара, безалкогольных сахаросодержащих напитков, фруктов, фруктовых соков

Уже более 100 лет назад W. Osler, спустя всего три десятилетия после открытия А.М. Бутлеровым фруктозы, рекомендовал диету с низким содержанием сахаров в качестве средства для предотвращения подагры. В 1893 г. он писал: «Сахар должен быть сведен к минимуму. Сладкие фрукты не должны употребляться» [67]. Тем не менее роль фруктозы в генезе подагры стали обсуждать лишь во второй половине XX в., когда был отмечен колоссальный рост потребления сахаросодержащих продуктов, сопровождавшийся популяционным ростом частоты ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, болезней почек, гиперурикемии и собственно подагры [68–70].

В 1967 г. J. Perheentupa и K. Raivio показали, что после введения (внутрь или внутривенно) фруктозы как детям с наличием наследственной непереносимости фруктозы, так и детям контрольной группы (с отсутствием нарушений обмена фруктозы) фиксировался быстрый рост сывороточного уровня МК и концентрации МК в моче, в то время как при проведении подобного опыта у мужчины с эссенциальной фруктозурией показатели обмена МК не менялись. Авторы предположили, что индуцированная введением фруктозы гиперурикемия может быть обусловлена развитием лактат-ацидоза, ингибирующего экскрецию МК, а также не связанной с синтезом пуринов гиперпродукцией МК, которая возникает в результате метаболизма в условиях ацидоза имеющегося пула свободных нуклеотидов и нуклеиновых кислот в печени. Чуть позже было установлено, что, помимо распада пуриновых нуклеотидов, фруктоза индуцирует и образование пуринов *de novo* за счет увеличения деградации АТФ до АМФ в процессе фосфорилирования [72]. При этом регенерация АМФ до АТФ ограничивается из-за образующегося дефицита неорганического фосфата и АМФ расщепляется далее до конечного продукта – МК [73]. Истощение запасов пуриновых нуклеотидов потенцирует их синтез, повышая тем самым продукцию МК [72]. Кроме того, фруктоза косвенно способствует гиперурикемии за счет повышения уровня циркулирующего инсулина и развития инсулинорезистентности [74]. Глюкоза на сывороточный уровень МК не влияет.

На практике потребление богатых фруктозой напитков – мощнейший фактор риска подагры. Всего одна порция подслащенных напитков в день независимо от других факторов увеличивала риск подагры у мужчин в 1,45 раза, две и более порции – в 1,85 раза, диетические же напитки на риск подагры нисколько не влияли [75]. У женщин риск был еще большим: для одной порции подслащенных напитков риск увеличивался на 74%, для двух и более – в 2,4 раза [76]. Оба исследования показали, что риск подагры увеличивался параллельно потреблению богатых фруктозой фруктов (яблоки, апельсины), причем для этого достаточно было всего одного фрукта в день. У женщин две или более порции апельсинового сока способствовали увеличению риска подагры столь же сильно, как и подслащенные напитки (в 2,4 раза).

Однако влияние цитрусовых на обмен МК не столь однозначно негативно. В пилотном исследовании E.K. Biernatkaluza и N.Schlesinger [77] потребление лимонной воды (два свежесжатых лимона на 2 л воды) в течение 6 нед приводило к снижению сывороточного уровня МК

у всех пациентов с подагрой и гиперурикемией, были также отмечены ошелачивание мочи, снижение сыровоточного уровня креатинина и увеличение скорости клубочковой фильтрации.

C. Sanchez-Moreno и соавт. [78] исследовали биодоступность витамина С в апельсиновом соке у мужчин и женщин. По результатам работы, 500 мл сока (здоровые добровольцы принимали по 250 мл дважды в день на протяжении 2 нед) соответствовали потреблению 250 мг витамина С, сыровоточный уровень витамина С максимально увеличивался через 3 ч после употребления сока, сохранялся повышенным через 7 и 14 дней и обратно коррелировал с сыровоточными уровнями МК, С-реактивного белка (СРБ), простагландинов и изопростанов. Исходный уровень МК был выше измеренного через 7 и 14 дней, хотя различия и не были достоверными.

Сравнение последовательного потребления адекватных количеств лимонада и апельсинового сока (по 400 мг 3 раза в день) показало, что последний был более эффективным в отношении защелачивания мочи с целью профилактики образования оксалатных и уратных камней [79].

Именно высокая концентрация витамина С в некоторых продуктах питания может быть основой урат-снижающего эффекта цитрусовых. В 1976 г. Н.В. Stein и соавт. [80] изучали влияние витамина С на уровень МК. Добавление в пищевой рацион высоких (4 г/сут) доз витамина С вдвое увеличивало почечный клиренс МК, а при использовании еще больших (8 г/сут) доз сыровоточный уровень МК снижался на 3,1 мг/дл (>180 мкмоль/л). Как и при назначении других средств для лечения подагры (аллопуринол, фебуксостат и др.), снижение уровня МК сопровождалось учащением приступов артрита.

Низкие дозы препарата также могут быть эффективны: по данным проведенного Н.У. Huang и соавт. [81] рандомизированного контролируемого исследования, применение в течение 2 мес витамина С в дозе 500 мг/сут снижало сыровоточный уровень МК на 0,5 мг/дл, а у лиц с гиперурикемией (сыровоточный уровень МК >7,0 мг/дл) — почти на 20% (на 1,5 мг/дл). Увеличение потребления витамина С может оказывать профилактическое действие, снижая заболеваемость подагрой: в проспективном популяционном исследовании анализ 1317 случаев подагры, развившихся за 20 лет наблюдения, показал, что в случае, если рацион питания содержал <250 мг/сут витамина С, риск развития подагры был достоверно выше, чем у потреблявших его в дозе >500 мг/сут [82].

Однако не все так очевидно. Метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований, изучавших воздействие витамина С на сыровоточный уровень МК, продемонстрировал, что в этих работах снижение концентрации МК составляло в среднем лишь 0,02 ммоль/л (0,3 мг/дл) [83]. Также изменения не являются клинически значимыми и находятся в пределах статистической погрешности [84]. Не увенчалась успехом и попытка назначения пациентам с подагрой витамина С (500 мг/сут) как в виде монотерапии, так и в качестве дополнения к терапии аллопуринолом [85]. Снижение сыровоточного уровня МК также было минимальным, а эффект аллопуринола в начальной дозе 100 мг/сут (или при увеличении дозы на 100 мг) — достоверно большим. Среди возможных причин неэффективности витамина С, по мнению авторов, — недостаточная доза витамина, слабое урикозурическое дейст-

вие, снижение эффективности, связанное с приемом других лекарственных препаратов (аспирина, диуретиков и др.).

С антицианами отчасти связано и урат-снижающее действие вишни. По данным R.A. Jacob и соавт. [86], при потреблении 280 г сладкой вишни отмечалось снижение сыровоточного уровня МК на 14,5% от исходного, отсутствующее у некоторых других исследуемых ягод (клубника, виноград, киви). В опытах на крысах установлено, что механизм урат-снижающего действия вишни (вишневого сока) реализуется при гиперурикемии (но не при нормоурикемии) за счет ингибирования активности ксантиноксидазы/дегидрогеназы, и если гипоурикемический эффект вишни был меньше, чем у аллопуринола, то антиоксидантный — выше [87]. Считается, что вишневый сок может оказывать антиоксидантное действие путем прямой нейтрализации свободных радикалов антоцианами; формирования устойчивых к окислительному повреждению цианированных ДНК и активации защитных ответов при воздействии ксенобиотиков [88].

Вишня способна уменьшать сыровоточные уровни СРБ, NO, циркулирующих Т-клеток и RANTES, основной источник которых — активированные Т-клетки, в меньшей степени — моноциты, эпителиальные клетки и дермальные фибробласты [86, 89]. Различные сорта вишни снижают активность циклооксигеназы 2 на 47,4; 38,3 и 36,6%, что сопоставимо с НПВП (ибупрофен — 39,8% и напроксен — 41,3%) [90]; в одном из плацебоконтролируемых исследований, помимо уменьшения содержания СРБ, показано снижение сыровоточного уровня ИЛ6 [91]. И хотя нельзя сказать, что этого достаточно для полного теоретического обоснования влияния вишни на выраженность признаков подагрического артрита, ее противовоспалительный эффект при подагре вполне возможен, что впервые было продемонстрировано еще в 1950 г. [92]. В проспективном исследовании Y. Zhang и соавт. [93] было обнаружено, что потребление вишни или экстрактов вишни было связано с 35% снижением риска приступов подагры. Эти ассоциации были независимы от других факторов риска, включая такие инвариантные во времени факторы, как генетика, пол, раса, образование, а также потребление пуринов, алкоголя, использование урат-снижающей терапии и диуретиков. Важно, что при употреблении вишни с аллопуринолом риск приступов подагры был на 75% ниже, чем без употребления вишни или экстрактов вишни, что предполагает возможность применения продуктов, содержащих вишню, с целью профилактики приступов артрита при назначении аллопуринола.

S.P. Juraschek и соавт. [94] проанализировали индивидуальные и комбинированные эффекты качества (гликемический индекс — GI) и количества (процент) углеводов на уровень МК, используя данные исследования по влиянию количества и типа принимаемых углеводов на риск сердечно-сосудистых болезней и сахарного диабета в рамках исследования OmniCarb (Clinical trials that studied the effect of lowering glycemic index on insulin sensitivity and cardiovascular disease) — рандомизированного перекрестного клинического исследования по сравнению влияния различных диет на сердечно-сосудистые факторы риска. Повышенный уровень МК имели 5% участников. Исследователи предположили, что снижение GI приведет к увеличению концентрации МК, так как более высокие уровни инсулина снижают почечную экскрецию МК. Кроме того, снижение количества углеводов в пище достигалось за счет

увеличения количества белка. Однако при снижении ГИ отмечалось снижение уровня МК на 0,24 мг/дл при низком содержании углеводов и на 0,17 мг/дл при высоком содержании углеводов в диете (в обоих случаях $p < 0,001$). И наоборот, снижение процентного содержания углеводов увеличило уровень МК на 0,10 мг/дл при высоком ГИ ($p = 0,05$) и не оказывало существенного эффекта при низком ГИ. Наибольший эффект отмечался при уменьшении ГИ и увеличении процента углеводов – снижение уровня МК на 0,27 мг/дл ($p < 0,001$). Эффект сохранялся после коррективы на изменение функции почек и чувствительности к инсулину. Таким образом, изменение ГИ представляется более важным, чем изменение доли углеводов в отношении влияния на урикемию, опровергая исходное предположение. Причина этого пока не ясна, что предполагает необходимость проведения новых исследований.

Кофе, чай

В последних исследованиях опровергаются постулаты, лимитирующие потребление кофе большими подагрой, несмотря на содержание в кофе пуринов. В 1999 г. были опубликованы первые данные по изучению взаимосвязи между потреблением кофе и концентрацией сывороточного уровня МК, показавшие наличие обратной корреляции между ними [95]. В ближайшие годы несколько крупных исследований подтвердили наличие дозозависимого урат-снижающего эффекта регулярного потребления кофе (при эпизодическом потреблении этого не происходит) и обуславливает снижение риска развития подагры у мужчин и женщин, причем вне зависимости от содержания кофеина [96–99].

Риск развития подагры у мужчин, потребляющих 4–5 и более 6 чашек кофе в день, соответственно на 40 и на 59% ниже, чем у не употребляющих кофе мужчин [99]. У женщин наблюдалась даже более значимая связь: риск развития подагры был на 22 и 57% ниже при употреблении 1–3 и более 4 чашек кофе в день соответственно, по сравнению с отсутствием его потребления [98]. Среди возможных механизмов – снижение инсулинорезистентности (прием кофе независимо от наличия кофеина обратно пропорционален сывороточной концентрации С-пептида, а содержащаяся в кофе хлорогеновая кислота снижает уровень глюкозы и инсулина после перорального приема глюкозы); содержащиеся в кофе вещества могут ингибировать ксантиноксидазу [98, 100–102].

Следует помнить, однако, что потребление кофе является одним из факторов риска хронической болезни почек, особенно у пожилых больных [103].

Влияние чая на обмен МК не столь однозначно и, возможно, зависит от типа переработки чайного листа. В зависимости от ферментации выделяют шесть основных видов чая, наиболее популярными из которых являются черный и зеленый. Обработка зеленого чая, листья которого пропариваются или нагреваются сразу после сбора урожая, почти не окисляет содержащиеся в нем полифенолы, основной из которых, эпигаллокатехин галлат, при употреблении здоровыми добровольцами в высокой дозе в чистом виде или экстракта зеленого чая, по данным S.M. Henning и соавт. [105], приводил к росту сывороточного уровня МК (для экстракта зеленого чая – почти 10%). Справедливости ради стоит отметить, что участники исследования получали перед его началом легкий завтрак, состоящий из высокомолекулярных углеводов, что могло отразиться на результатах. G.G. Teng и соавт. [106] показа-

ли, что ежедневное употребление зеленого чая приводит к более чем двукратному риску выявления гиперурикемии, в то же время не найдя связи между сывороточным уровнем МК и потреблением черного чая, кофе, фруктовых соков и содовой воды. По мнению авторов, этот эффект предположительно связан с влиянием катехинов. Недостаточно большим был сывороточный уровень МК у потреблявших зеленый чай японцев в исследовании S. Kiyohara и соавт. [95]. Однако существует и гипотеза, которая позволяет рассматривать чай в качестве потенциально полезного продукта по влиянию на уратный обмен, также основанная на возможности катехинов и, как ни парадоксально, в большей степени именно эпигаллокатехин галлата подавлять активность ксантиноксидазы [107]. Незначительное дозозависимое снижение сывороточного уровня МК при приеме экстракта зеленого чая было обнаружено в исследовании K. Jatsuwogarguk и соавт. [108]. В опытах на мышцах с индуцированной оксонатом калия гиперурикемией выявлено, что, помимо подавления активности ксантиноксидазы, полифенолы зеленого чая способны положительно влиять на экскрецию почками МК, снижая экспрессию URAT1 и увеличивая содержание OAT1 и OAT3 [109].

Иная обработка чая черного, листья которого исходно сушат и измельчают, приводит к окислению полифенолов (катехинов и галакатехинов) с образованием теафлавинов, также обладающих способностью ингибировать ксантиноксидазу [110].

По данным рандомизированного контролируемого исследования T. Bahoun и соавт. [111], потребление 9 г черного чая в день без добавок (эквивалент трех чашек чая) на протяжении 12 нед у лиц, предрасположенных к ИБС и с сывороточным уровнем МК > 7 мг/дл, показало его снижение на весовые 8,5%; у мужчин с сывороточным уровнем МК > 7 мг/дл – на 9,4% и у женщин – на 7,1% при параллельном снижении сывороточного уровня СРБ, особенно при его исходно повышенных значениях.

Популяционные исследования никакой связи между потреблением чая и уровнем МК в крови не выявили ни у мужчин, ни у женщин [96, 98, 99]. Различия между черным и зеленым чаем в рамках этих работ не изучались, но, так как большинство американцев потребляют черный чай [112], можно предположить, что указанный результат относится именно к нему.

Целью данного обзора не являлось исследование возможности применения при подагре и гиперурикемии «готовых», уже применяемых, рекомендуемых для использования диет, хотя это может иметь определенные перспективы. Например, в опубликованной в 2016 г. работе S.P. Juraschek и соавт. [113] были представлены результаты рандомизированного перекрестного исследования 103 пациентов с периодическим повышением артериального давления или гипертензией I стадии. Участники были рандомизированы в случайном порядке на получение либо диеты DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension – Диетологический подход к лечению гипертензии; одна из наиболее популярных диет у пациентов с артериальной гипертензией, включающая большее количество фруктов, овощей, круп, орехов и бобовых, молочные продукты с низким содержанием жиров или без них, а также с ограничением красного мяса и соли) или диеты, типичной для американцев (привычный для них рацион питания), в течение 30 дней. У пациентов, питающихся по диете DASH, уровень МК снизился на 0,35 мг/дл (95% ДИ от -0,65 до -0,05; $p = 0,02$) с более выра-

женным эффектом (1,3 мг/дл; 95% ДИ от -2,50 до -0,08) среди участников (n=8) с базовым уровнем МК \geq 7 мг/дл.

Таким образом, хотя создание наиболее эффективной модификации диеты, применимой для большинства больных подагрой, учитывающей наличие коморбидных заболеваний и полностью удовлетворяющей пищевым потребностям человека, довольно проблематично, имеющиеся в нашем распоряжении данные при должном их применении могут существенно повлиять как на заболеваемость подагрой, так и на течение уже имеющегося заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520
- Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):223. doi: 10.1186/ar3199
- Brook RA, Forsythe A, Smeeding JE, et al. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(12):2813-21. doi: 10.1185/03007995.2010.533647
- Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation.* 2007;116(8):894-900. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389
- Smith EU, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F, et al. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):811-27. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.004
- Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, et al. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheum.* 2014;66(1):185-96. doi: 10.1002/art.38203
- Hunter DJ, York M, Chaisson CE, et al. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. *J Rheumatol.* 2006;33(7):1341-5.
- Perez-Ruiz F. Treating to target: a strategy to cure gout. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48 Suppl 2:ii9-ii14. doi: 10.1093/rheumatology/kep087
- Kersley GD. A short history of gout. In: Gutman AB, Fessel WJ, Hall AP, et al, editors. Gout: a clinical comprehensive. New York: Medcom Inc.; 1971. P. 8-13.
- Zhang W, Doherty M, Barskova V, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1301-11. doi: 10.1136/ard.2006.055269
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(10):1447-61. doi: 10.1002/acr.21773
- Khanna PP, Gladue HS, Singh MK, et al. Treatment of acute gout: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44(1):31-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.02.003
- 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.* 2007;66:1311-5. doi: 10.1136/ard.2007.070755
- Pal B, Foxall M, Dysart T, et al. How is gout managed in primary care? A review of current practice and proposed guidelines. *Clin Rheumatol.* 2000;19:21-5. doi: 10.1007/s100670050005
- Singh JA, Hodges JS, Toscano JP, Asch SM. Quality of care for gout in the US needs improvement. *Arthritis Rheum.* 2007;57:822-9. doi: 10.1002/art.22767
- Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). Терапевтический архив. 2015;87(5):10-5 [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. The dynamics of clinical manifestations of gout in men (data from 7-year retrospective surveillance). *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;87(5):10-5 (In Russ.)].
- Garrod AB. A treatise on gout and rheumatic gout. 3rd ed. London: Longmans; 1876. P. 218-45.
- Rodnan GP. The pathogenesis of aldermanic gout: procatartic role of fluctuations in serum urate concentration in gouty arthritis provoked by feast and alcohol. *Arthritis Rheum.* 1980;23 Suppl:737.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet.* 2004;363:1277-81. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16000-5
- Sharpe CR. A case-control study of alcohol consumption and drinking behaviour in patients with acute gout. *Can Med Assoc J.* 1984;131:563-7.
- Drum DE, Goldman PA, Jankowski CB. Elevation of serum uric acid as a clue to alcohol abuse. *Arch Intern Med.* 1981;141:477-9. doi: 10.1001/archinte.1981.00340040073020
- Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med.* 1982;307:1598-602. doi: 10.1056/NEJM198212233072602
- Halla JT, Ball GV. Saturnine gout: a review of 42 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1982;11:307-14. doi: 10.1016/0049-0172(82)90053-1
- 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.* 1991;309:139-42. doi: 10.1007/978-1-4899-2638-8_31
- Ralston SH, Capell HA, Sturrock RD. Alcohol and response to treatment of gout. *Brit Med J.* 1988;296:1641-2. doi: 10.1136/bmj.296.6637.1641-a
- Bonnie RJ, O'Connell ME, editors. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2004.
- Елисеев МС, Чикаленкова НА, Денисов ИС, Барскова ВГ. Факторы риска подагры: половые различия. Научно-практическая ревматология. 2011;49(6):28-31 [Eliseyev MS, Chikalenkova NA, Denisov IS, Barskova VG. Risk factors for gout: Gender differences. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(6):28-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-516
- Bhole V, de Vera M, Rahman MM, et al. Epidemiology of gout in women: fifty-two-year follow up of a prospective cohort. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1069-76. doi: 10.1002/art.27338
- Vandenberg MK, Moxley G, Breitbart SA, Roberts WN. Gout attacks in chronic alcoholics occur at lower serum urate levels than in nonalcoholic. *J Rheumatol.* 1994;21:700-4.
- Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec 15;51(6):1023-9. doi: 10.1002/art.20821

32. Gaffo AL, Roseman JM, Jacobs DR Jr, et al. Serum urate and its relationship with alcoholic beverage intake in men and women: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) cohort. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1965-70. doi: 10.1136/ard.2010.129429
33. Nakamura K, Sakurai M, Miura K, et al. Alcohol intake and the risk of hyperuricaemia: a 6-year prospective study in Japanese men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(11):989-96. doi: 10.1016/j.numecd.2011.01.003
34. Neogi T, Chen C, Niu J, et al. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: An internet-based case-crossover study. *Am J Med.* 2014 Apr;127(4):311-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.019
35. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER 3rd, Gelber FC. Gout, urate lo gout, urate lowering therapy and uric acid levels among us adults. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Sep 8. doi: 10/1002/acr.22469
36. Gutman AB. The past four decades of progress in the knowledge of gout, with an assessment of the present status. *Arthritis Rheum.* 1973;16:431-45. doi: 10.1002/art.1780160402
37. Miao Z, Li C, Chen Y, et al. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. *J Rheumatol.* 2008;35:1859-64.
38. Choi HK, Atkinson K, Karlson E, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *Engl J Med.* 2004;350:1093-103. doi: 10.1056/NEJMoa035700
39. Choi HK, Liu S, Curhan G. 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 Rheum.* 2005;52:283-9. doi: 10.1002/art.20761
40. Gibson T, Rodgers AV, Simmonds HA, et al. A controlled study of diet in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 1983;42:123-7. doi: 10.1136/ard.42.2.123
41. Clifford AJ, Riumallo JA, Young VR, Scrimshaw NS. Effect of oral purines on serum and urinary uric acid of normal, hyperuricemic and gouty humans. *J Nutr.* 1976;106:428-34.
42. Roubenoff R. Gout and hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16:539-50.
43. Champion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987; 82:421-6. doi: 10.1016/0002-9343(87)90441-4
44. Zhang Y, Chen C, Choi H, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep;71(9):1448-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201215
45. Kullich W, Ulreich A, Klein G. Changes in uric acid and blood lipids in patients with asymptomatic hyperuricemia treated with diet therapy in a rehabilitation procedure. *Rehabilitation (Stuttg).* 1989;28:134-7 (In Germ.).
46. Messina M, Messina VL, Chan P. Soyfoods, hyperuricemia and gout: a review of the epidemiologic and clinical data. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011;20(3):347-58.
47. Villegas R, Xiang YB, Elasy T, et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: The Shanghai Men's Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011. doi: 10.1016/j.numecd.2010.07.012
48. Chang WC. Dietary intake and the risk of hyperuricemia, gout and chronic kidney disease in elderly Taiwanese men. *Aging Male.* 2011;14(3):195-202. doi: 10.3109/13685538.2010.512372
49. Pan WH, Chin CJ, Sheu CT, Lee MH. Hemostatic factors and blood lipids in young Buddhist vegetarians and omnivores. *Am J Clin Nutr.* 1993;58:354-9.
50. Matzkies F, Berg G, Madl H. The uricosuric action of protein in man. *Adv Exp Med Biol.* 1980;122A:227e31.
51. Garrel DR, Verdy M, PetitClerc C, et al. Milk- and soy-protein ingestion: acute effect on serum uric acid concentration. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:665-9.
52. Brule D, Sarwar G, Savoie L. Changes in serum and urinary uric acid levels in normal human subjects fed purinerich foods containing different amounts of adenine and hypoxanthine. *J Am Coll Nutr.* 1992;11:353-8. doi: 10.1080/07315724.1992.10718238
53. Hsu DZ, Chen SJ, Chu PY, Liu MY. Therapeutic effects of sesame oil on monosodium urate crystal-induced acute inflammatory response in rats. *Springer Plus.* 2013;2:659. doi: 10.1186/2193-1801-2-659
54. Hsu DZ, Li YH, Chu PY, et al. Attenuation of endotoxin-induced oxidative stress and multiple organ injury by 3,4-Methylenedioxyphenol in rats. *Shock* 2006;25:300-5. doi: 10.1097/01.shk.0000194719.82845.39
55. Chu PY, Hsu DZ, Hsu PY, Liu MY. Sesamol downregulates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response by inhibiting nuclear factor-kappa B activation. *Innate Immun.* 2009;16:333-9. doi: 10.1021/bk-2012-1093.ch019
56. Chu PY, Chien SP, Hsu DZ, Liu MY. Protective effect of sesamol on the pulmonary inflammatory response and lung injury in endotoxemic rats. *Food Chem Toxicol.* 2010;48:1821-6. doi: 10.1016/j.fct.2010.04.014
57. Zgaga L, Theodoratou E, Kyle J, et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugarsweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS One.* 2012;7(6):e38123. doi: 10.1371/journal.pone.0038123
58. Choi HK, Curhan G. Gout: epidemiology and lifestyle choices. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:341-5. View Article. PubMed/NCBI. PMID: 15838248
59. Dalbeth N, Horne A, Gamble GD, et al. The effect of calcium supplementation on serum urate: analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:195-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken416
60. Kerkick CM, Rasmussen CJ, Lancaster SL, et al. The effects of protein and amino acid supplementation on performance and training adaptations during ten weeks of resistance training. *J Strength Cond Res.* 2006;20:643-53. doi: 10.1519/R-17695.1
61. Verdi RJ, Barbano DM, Dellavalle ME, Senyk GF. Variability in true protein, casein, nonprotein nitrogen, and proteolysis in high and low somatic cell milks. *J Dairy Sci.* 1987;70:230-42. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(87)80002-4
62. Ghadirian P, Shatenstein B, Verdy M, Hamet P. The influence of dairy products on plasma uric acid in women. *Eur J Epidemiol.* 1995 Jun;11(3):275-81. doi: 10.1007/BF01719431
63. Goldfinger S, Klinenberg JR, Seegmiller JE. Renal retention of uric acid induced by infusion of beta-hydroxybutyrate and acetate. *N Engl J Med.* 1965;272:351-5. doi: 10.1056/NEJM196502182720705
64. Indyk HE, Woollard DC. Determination of orotic acid, uric acid, and creatinine in milk by liquid chromatography. *J AOAC Int.* 2004;87:116-22.
65. Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, et al. Decreased serum concentrations of 1,25(OH)₂-vitamin D₃ in patients with gout. *Metabolism.* 1998;47(3):336-8. doi: 10.1016/S0026-0495(98)90267-0
66. Dalbeth N, Ames R, Gamble GD, et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):929-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200156
67. Osler W. Gout. The principles and practice of medicine. 2nd ed. New York: Appleton; 1893. P. 287-95.
68. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998;41:778-99. doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<778::AID-ART4>3.0.CO;2-V
69. Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheumatol.* 2002;29:2403-6.
70. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:899-906.
71. Perheentupa J, Raivio K. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet.* 1967;2(7515):528-31. doi: 10.1016/S0140-6736(67)90494-1
72. Raivio KO, Becker A, Meyer LJ, et al. Stimulation of human purine synthesis de novo by fructose infusion. *Metabolism.* 1975;24:861-9. doi: 10.1016/0026-0495(75)90133-X

73. Fox IH, Palella TD, Kelley WN. Hyperuricemia: a marker for cell energy crisis. *N Engl J Med*. 1987;317(2):111-2. doi: 10.1056/NEJM198707093170209
74. Wu T, Giovannucci E, Pischon T, et al. Fructose, glycemic load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentrations in US women. *Am J Clin Nutr*. 2004 Oct;80(4):1043-9.
75. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *Brit Med J*. 2008;336:309-12. doi: 10.1136/bmj.39449.819271.BE
76. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA*. 2010;304(20):2270-8. doi: 10.1001/jama.2010.1638
77. Biernatkaluza EK, Schlesinger N. Lemon juice reduces serum uric acid level via alkalization of urine in gouty and hyperuricemic patients – a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:774. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5147
78. Sanchez-Moreno C, Cano MP, de Ancos B, et al. High-pressurized orange juice consumption affects plasma vitamin C, antioxidant status and inflammatory markers in healthy humans. *J Nutr*. 2003;133:2204-9.
79. Odvina CV. Comparative value of orange juice versus lemonade in reducing stone-forming risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1269-74. doi: 10.2215/CJN.00800306
80. Stein HB, Hasan A, Fox IH. Ascorbic acid-induced uricosuria. A consequence of megavitamin therapy. *Ann Intern Med*. 1976;84:385-8. doi: 10.7326/0003-4819-84-4-385
81. Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1843-7. doi: 10.1002/art.21105
82. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):502-7. doi: 10.1001/archinternmed.2008.606
83. Juraschek SP, Miller ER III, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1295-306. doi: 10.1002/acr.20519
84. Stamp LK, Zhu X, Dalbeth N, et al. Serum urate as a soluble biomarker in chronic gout – evidence that serum urate fulfils the OMERACT validation criteria for soluble biomarkers. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:483-500. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.09.003
85. Stamp LK, O'Donnell JL, Frampton C, et al. Clinically Insignificant Effect of Supplemental Vitamin C on Serum Urate in Patients With Gout A Pilot Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1636-42. doi: 10.1002/art.37925
86. Jacob RA, Spinozzi GM, Simon VA, et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutr*. 2003;133:1826-9.
87. Haidari F, Mohammad SM, Keshavarz S, Rashidi M. Inhibitory effects of tart cherry (*Prunus cerasus*) juice on xanthine oxidoreductase activity and its hypouricemic and antioxidant effects on rats. *Mal J Nutr*. 2009;15:53-64.
88. Traustadottir T, Davies SS, Stock AA, et al. Tart cherry juice decreases oxidative stress in healthy older men and women. *J Nutr*. 2009;139:1896-900. doi: 10.3945/jn.109.111716
89. Kelley DS, Rasooly R, Jacob RA, et al. Consumption of Bing sweet cherries lowers circulating concentrations of inflammation markers in healthy men and women. *J Nutr*. 2006;136(4):981-6.
90. Bondesen BA, Mills ST, Kegley KM, Pavlath GK. The COX-2 pathway is essential during early stages of skeletal muscle regeneration. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;287:C475-C483. doi: 10.1152/ajpcell.00088.2004
91. Howatson G, McHugh MP, Hill JA, et al. Influence of tart cherry juice on indices of recovery following marathon running. *Scand J Med Sci Sports*. 2010;20:843-52. doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.01005.x
92. Blau LW. Cherry diet control for gout and arthritis. *Tex Rep Biol Med*. 1950;8:309-11.
93. Zhang Y, Neogi T, Chen C, et al. Cherry consumption and the risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4004-11. doi: 10.1002/art.34677
94. Juraschek SP, McAdams-Demarco M, Gelber AC, et al. Effects of Lowering Glycemic Index of Dietary Carbohydrate on Plasma Uric Acid Levels: The OmniCarb Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheum*. 2016 May;68(5):1281-9. doi: 10.1002/art.39527
95. 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*. 1999;82:125-30.
96. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):816-21. doi: 10.1002/art.22762
97. Pham NM, Yoshida D, Morita M, et al. The relation of coffee consumption to serum uric acid in Japanese men and women aged 49–76 years. *J Nutr Metab*. 2010. doi: 10.1155/2010/930757
98. Choi HK, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(4):922-7. doi: 10.3945/ajcn.2010.29565. Epub 2010 Aug 25.
99. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2049-55. doi: 10.1002/art.22712
100. Wu T, Willett WC, Hankinson SE, 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*. 2005;28(6):1390-6. doi: 10.2337/diacare.28.6.1390
101. Van Dijk AE, Olthof MR, Meeuse JC, et al. Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1023-5. doi: 10.2337/dc09-0207
102. Kiyohara C, Kono S, Honjo S, et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. *Brit J Nutr*. 1999;82(2):125-30.
103. Hsu YC, Lee PH, Lei CC, et al. Analgesic use, parents' clan, and coffee intake are three independent risk factors of chronic kidney disease in middle and elderly-aged population: a community-based study. *Ren Fail*. 2014;36(3):361-6.
104. Tong L. Chinese tea a culture history and drinking guide. 2nd ed. Beijing: China Intercontinental Press; 2010.
105. Henning SM, Niu Y, Liu Y, et al. Bioavailability and antioxidant effect of epigallocatechin gallate administered in purified form versus as green tea extract in healthy individuals. *J Nutr Biochem*. 2005;16(10):610-6. doi: 10.1016/j.jnutbio.2005.03.003
106. Teng GG, Tan CS, Santosa A, et al. Serum urate levels and consumption of common beverages and alcohol among Chinese in Singapore. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1432-40. doi: 10.1002/acr.21999
107. Aucamp J, Gaspar A, Hara Y, Apostolides Z. Inhibition of xanthine oxidase by catechins from tea (*Camellia sinensis*). *Anticancer Res*. 1997;17(6D):4381-5.
108. Jatuworapruk K, Srichairatanakool S, Ounjaijean S, et al. Effects of green tea extract on serum uric acid and urate clearance in healthy individuals. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(6):310-3. doi: 10.1097/RHU.0000000000000148
109. Chen G, Tan ML, Li KK, et al. Green tea polyphenols decreases uric acid level through xanthine oxidase and renal urate transporters in hyperuricemic mice. *J Ethnopharmacol*. 2015;175:14-20. doi: 10.1016/j.jep.2015.08.043
110. Butt MS, Imran A, Sharif MK, et al. Black tea polyphenols: a mechanistic treatise. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(8):1002-11. doi: 10.1080/10408398.2011.623198
111. Bahorun T, Luximon-Ramma A, Gunness TK, et al. Black tea reduces uric acid and C-reactive protein levels in humans susceptible to cardiovascular diseases. *Toxicology*. 2010;278(1):68-74. doi: 10.1016/j.tox.2009.11.024
112. Sun CL, Yuan JM, Koh WP, Yu MC. Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Carcinogenesis*. 2006;27(7):1310-5. doi: 10.1093/carcin/bgi276
113. Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, et al. Effects of the Dietary Approaches To Stop Hypertension (DASH) Diet and Sodium Intake on Serum Uric Acid. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug 14. doi: 10.1002/art.39813 [Epub ahead of print].