

Ενημερωτικά άρθρα

Σακχαρώδης διαβήτης και ουρικό οξύ

Περίληψη

Γ. Τσάπας

Αντιφατικότητα χαρακτηρίζει τη συσχέτιση των βιβλιογραφικών δεδομένων που αφορούν τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και του ουρικού οξέος. Εντούτοις σε ένα αξιόλογο ποσοστό διαβητικών ασθενών παρατηρείται υποουριχαιμία, η οποία οφείλεται σε αυξημένη νεφρική κάθαρση του ο.ο. Μελέτη της σωληναριακής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς, με τις δοκιμασίες ΡΖΑ και ΡΒ, έδειξε ελάττωση της προεκκριτικής κυρίως και σε μικρότερο βαθμό της μεταεκκριτικής επαναρόφησης.

Το ουρικό οξύ (ο.ο.) αποτελεί στον άνθρωπο το τελικό προϊόν του καταβολισμού των ελεύθερων πουρινικών βάσεων γουανίνης, υποξανθίνης και ξανθίνης. Η ενζυματική αποικοδόμηση των παραπάνω ουσιών γίνεται με τη δράση της οξειδάσης της ξανθίνης, η οποία βρίσκεται κυρίως στο ήπαρ (και σε μικρές ποσότητες στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου) που τελικώς αποτελεί και το κύριο όργανο παραγωγής του ο.ο. Όσον αφορά τις ελεύθερες πουρινικές βάσεις, αυτές είτε έχουν εξωγενή προέλευση (νουκλεϊκά οξέα τροφών) είτε ενδογενή (πυρήνες κυττάρων - de novo σύνθεση).

1. Μηχανισμός ομοιόστασης του ο.ο. υπό φυσιολογικές συνθήκες

Το παραγόμενο ο.ο. ως άχρηστο τελικώς προϊόν αποβάλλεται από τον οργανισμό προς το περιβάλλον.

Φυσιολογικά ο νεφρός διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ομοιόσταση του ουρικού, αφού τα 2/3 περίπου του ημερησίως παραγόμενου αποβάλλονται από αυτόν, ενώ το υπόλοιπο 1/3 αποικοδομείται από την ουρική της εντερικής χλωρίδας μέσα στον γαστρεντερικό σωλήνα, όπου και αποβάλλεται με την χολή και τις γαστρεντερικές εκκρίσεις².

Για την νεφρική αποβολή του ουρικού γίνεται από όλους δεκτή σήμερα η θεωρία των «τεσσάρων φάσεων σωληναριακής μεταφοράς» του (four component hypothesis)³.

Σύμφωνα με την θεωρία αυτή το ουρικό οξύ:

1. Διηθείται ελεύθερα δια μέσου των τριχοειδών του σπεί-

Β' Παθολογική Κλινική
Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Ιπποκράτειο Γεν. Νοσ/μείο
Θεσσαλονίκης

ράματος, λόγω απουσίας σημαντικού βαθμού σύνδεσής του με τα λευκώματα του πλάσματος στους 37° C.

2. Επαναρροφάται σχεδόν ολοκληρωτικά (περίπου 99,3%) στο αρχικό τμήμα του εγγύς σωληναρίου (προεκκριτική επαναρρόφιση). Παρόλο που το ακριβές μέγεθος της προεκκριτικής επαναρρόφησης δεν είναι γνωστό, συμπεράσματα από πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα συγκλίνουν στο ότι αυτό θα πρέπει να είναι πολύ μεγάλο.

3. Εκκρίνεται σε μια απώτερη θέση, σε ποσοστό που αντιστοιχεί περίπου στο 50% της αρχικά διηθούμενης ποσότητας. Το μέγιστο της δυνατότητας του μηχανισμού αυτού φαίνεται ότι βρίσκεται σε σταθερή συσχέτιση με τα επίπεδα του ουρικού στο πλάσμα (σπειραματοσωληναριακή ισορροπία), επηρεάζεται δε από ένα πλήθος παραγόντων που μεταβάλλουν τις ενδονεφρικές αιμοδυναμικές συνθήκες (κατεχολαμίνες, σύστημα ρενίνης, αγγειοτενσίνης).

4. Επαναρροφάται περιφερικά του σημείου εκκρίσεως (ευθύ τμήμα του εγγύς σωληναρίου και πιθανόν στην αρχή της αγκύλης του Henle) σε ποσοστό 80% περίπου του εκκρινόμενου ποσού (μεταεκκριτική επαναρρόφιση).

Έτσι τελικά το αποβαλλόμενο ποσό, που αντιστοιχεί στο 8-10% του διηθούμενου, προέρχεται κυρίως από το εκκρινόμενο και ελάχιστα από το διηθούμενο.

2. Επίπεδα ουρικού στο πλάσμα. Ορισμός υποουριχαιμίας

Η πυκνότητα του ο.ο. στον ορό αποτελεί μια συνεχή μεταβλητή που αν και η κατανομή της είναι κωδονοειδής εντούτοις δεν ακολουθεί πλήρως την καμπύλη του Gauss. Η ηλικία και το φύλο αποτελούν τους σπουδαιότερους παράγοντες που την επηρεάζουν και πρέπει να λαμβάνονται πάντοτε υπ' όψιν για τον καθορισμό των φυσιολογικών ορίων. Μικρότερης σημασίας παράγοντες είναι εθνολογικοί, ανθρωπομετρικοί (βάρος, επιφάνεια σώματος), κληρονομικοί και κοινωνικοί¹.

Ως υποουριχαιμία ορίζεται πυκνότητα μικρότερη των 2 mg που διαπιστώνεται σε ποσοστό μικρότερο από 1% σε ένα μεγάλο αριθμό μετρήσεων και η οποία είναι μικρότερη της διαφοράς του μέσου όρου των τιμών που μετρήθηκαν μείον το διπλάσιο της σταθεράς αποκλίσεως².

3. Το ουρικό οξύ στον σακχαρώδη διαβήτη

Αντιφατικότητα χαρακτηρίζει τη συσχέτιση των βιβλιογραφικών δεδομένων που αφορούν τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και του ο.ο.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα έδειξαν υψηλά ποσοστά παθολογικής ανοχής της γλυκόζης όχι όμως και σακχαρώδη διαβήτη³. Η παθολογική ανοχή της γλυκόζης βρισκόταν σε συσχέτιση με την υπάρχουσα στους ασθενείς παχυσαρκία ενώ ανάλογα είναι και τα ευρήματα σε δευτεροπαθείς υπερουριχαιμίες χωρίς ουρική αρθρίτιδα⁴. Επίσης ασθενείς με παθολογική καμπύλη ανοχής γλυκόζης, είτε μετά χορήγηση φαρμάκων (θειαζίδες, diazoxide), είτε λόγω συνυπάρξεως νοσημάτων (υπερλιποπρωτεϊναιμία, τοξιναιμία κήσεως παχυσαρκία)⁵ συχνά παρουσιάζουν υπερουριχαιμία.

Υπερουριχαιμία συχνά συνυπάρχει σε συγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού τόσο της γλυκόζης (γλυκογονίαση τύπου I από έλλειψη της γλυκοζο-6-φωσφατάσης και τύπου VI από ανεπαρκή δραστηριότητα της ηπατικής φωσφορυλάσης) όσο και της φρουκτόζης (έλλειψη δραστηριότητας της αλδολάσης επί της φωσφορικής-1-φρουκτόζης), που συνοδεύονται από υπογλυκαιμία⁷.

Κλινικές μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς έδειξαν τα εξής: εφ' όσον το σάκχαρο αίματος κυμαινόταν κάτω από 145 mg%, το ο.ο. ήταν αυξημένο, ενώ σε επίπεδα γλυκαιμίας μεγαλύτερα από 145 mg% το ο.ο. του πλάσματος ήταν χαμηλό⁸. Στην διαβητική οξείωση και επί συνυπάρξεως διαβητικής νεφροπάθειας, ανευρίσκεται υπερουριχαιμία που αποδίδεται σε ελαττωμένη έκκριση (ανταγωνισμός β-οξυβουτυρικού) και αυξημένη επαναρρόφιση (ελάττωση του εξωκυτταρίου χώρου) του ο.ο. στην πρώτη περίπτωση και στη νεφρική ανεπάρκεια στη δεύτερη περίπτωση⁸.

Σε υγιή παιδιά διαβητικών γονέων, διαπιστώθηκε αύξηση του ο.ο. σε σύγκριση με τους γονείς τους, που είχαν ο.ο. πλάσματος φυσιολογικό σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες⁹.

4. Υποουριχαιμία στο σακχαρώδη διαβήτη

Τελευταίως στη βιβλιογραφία καταγράφονται συχνότερες αναφορές υποουριχαιμίας σε

διαβητικούς ασθενείς.

Στατιστικές παρατηρήσεις για την συχνότητα της υποουριχαιμίας σε μεγάλες σειρές διαβητικών ασθενών δεν αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Οι Shichiri και συν. (1987)¹⁰ αναφέρουν ποσοστό 11,4%, ενώ οι Gotfredsen και συν. (1982)¹¹ 17% σε 69 ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς.

Εμείς^{12,13} σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς ασθενείς, διαπιστώσαμε υποουριχαιμία σε ποσοστό 18%. Τα ποσοστά αυτά συγκρινόμενα με το 1% που αποτελεί τη συχνότητα ανευρέσεως της υποουριχαιμίας σε μεγάλες σειρές νοσοκομειακών ασθενών (Ramsdell και συν. 1973 σε 6629 ασθενείς¹⁴, Mikkelsen και συν. 1965 σε 6000 ασθενείς⁴) δείχνουν ότι η υποουριχαιμία αποτελεί συχνό εύρημα στον σακχαρώδη διαβήτη.

Παθογενετικώς η υποουριχαιμία οφείλεται στην αυξημένη αποβολή του ο.ο. με τα ούρα, όπως απόδεικνύεται από την υψηλή κάθαρση του και την επίσης αυξημένη κλασματική του απέκκριση, παρά τα χαμηλά επίπεδα ο.ο. στο πλάσμα. Έτσι αναφέρονται τιμές καθάρσεως του ο.ο. 20-25 ml/1' και κλασματικής απέκκρισης 18-20, ενώ οι αντίστοιχες φυσιολογικές τιμές είναι 7,5-12,5 ml/1' και 7-12.

Το αίτιο στο οποίο θα πρέπει να αποδοθεί στον διαβητικό ασθενή η σωληναριακή διαταραχή ή υπεύθυνη της ουρικοζουρίας και επομένως της υποουριχαιμίας, δεν έχει καθορισθεί με βεβαιότητα.

Σωληναριακή βλάβη ως εκδήλωση διαβητικής νεφροπάθειας δεν θεωρείται πιθανή, αφού στις μελετηθείσες τουλάχιστον περιπτώσεις δεν υπήρχαν τα αναμενόμενα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Επίσης δεν θεωρήθηκε πιθανός ο παράγων της υπερδιηθήσεως, αφού η σπειραματική διήθηση κυμαινόταν σε φυσιολογικά επίπεδα.

Η γλυκοζουρία θα μπορούσε να παρεμβάινει στη σωληναριακή ικανότητα για επαναρρόφηση, αφού μελέτες σε νεφρούς ποντικών με την τεχνική των μικροπαρακεντήσεων έδειξαν ότι η παρουσία ωρισμένων εξοζών στον αυλό του εγγύς σωληναρίου αναστέλλει την επαναρρόφηση του ουρικού¹⁵.

5. Ταξινόμηση υποουριχαιμιών

Με βάση τα δεδομένα που αφορούν την παραγωγή, τον μεταβολισμό και την αποβολή του ουρικού, οι υποουριχαιμίες θα μπορούσαν να τα-

ξινομηθούν στις οφειλόμενες α) σε ελαττωμένη παραγωγή λόγω συγγενούς έλλειψης (οικογενούς ή σποραδικής) ή επίκτητης αναστολής (φαρμακευτικής ή από άλλα αίτια) ενζύμων^{16,17} και β) σε αυξημένη αποβολή από τον νεφρό (κυρίως) ή τον γαστρεντερικό σωλήνα (θεωρητικό μάλλον το ενδεχόμενο) ή συνδυασμό αυτών των δύο οδών.

Ειδικότερα οι νεφρογενείς υποουριχαιμίες, που είναι και οι συχνότερες στην Παθολογία θα μπορούσαν με βάση τα παραπάνω αναφερόμενα στην θεωρία των τεσσάρων φάσεων της σωληναριακής μεταφοράς του ουρικού, να ταξινομηθούν στις οφειλόμενες σε¹⁸:

- α. Αναστολή της προ-εκκριτικής επαναρρόφησης
- β. Αναστολή της μετά-εκκριτικής επαναρρόφησης
- γ. Αναστολή προ-και μετά-εκκριτικής επαναρρόφησης
- δ. Αυξημένη έκκριση
- ε. Συνδυασμό

6. Εργαστηριακή διερεύνηση των μηχανισμών υποουριχαιμίας^{13,19,20,21,22}

Η διερεύνηση των φυσιολογικών διαταραχών των υπευθύνων της ουρικοζουρίας γίνεται με την βοήθεια των δοκιμασιών πυραζιναμίδης (PZA) και προβενεκίδης (PB). Η PZA στον άνθρωπο προκαλεί σημαντική ελάττωσή της αποβολής του ουρικού, αναστέλλοντας την έκκρισή του. Χορηγούμενη σε δόση 3 gr, δίνει τιμές πυραζινοϊκού οξέος στο αίμα με τις οποίες αναστέλλεται η έκκριση του ουρικού χωρίς όμως να επηρεάζεται η επαναρρόφησης του. Το αποβαλλόμενο ποσό ουρικού στα ούρα μετά χορήγηση της PZA (πυραζιναμίδο-μη καταστελλόμενο) θεωρείται μέτρο του διαφεύγοντος την προεκκριτική επαναρρόφηση διηθείμενου ποσού ουρικού. Κάθε αύξηση επομένως του PZA-μη καταστελλόμενου ποσού σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες, αποτελεί ένδειξη μείωσης της προεκκριτικής επαναρροφήσεως. Σε ασθενείς δε με υποουριχαιμία, αύξηση του PZA-μη καταστελλόμενου ποσού ερμηνεύεται ως αποδεικτικό εύρημα αναστολής της προεκκριτικής επαναρροφήσεως.

Η PB εκκρινόμενη με τον ίδιο μηχανισμό με τον οποίο εκκρίνεται και το PAH (δεν διηθείται στο σπείραμα γιατί είναι συνδεδεμένη σχεδόν πλήρως με τα λευκώματα) βρίσκεται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο περιφερικώς του σημείου της προεκκριτικής επαναρροφήσεως (γιαυ-

τό και δεν την επηρεάζει) και επαναρροφούμενη ανταγωνιστικά προς το ουρικό, αναστέλλει την μεταεκκριτική επαναρρόφηση του.

Η χορήγηση 2g PB στον άνθρωπο, έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της αποβαλλόμενης ποσότητας ουρικού στα ούρα, της τάξεως 160% συνήθως. Η ουρικοζουρική αυτή δράση αποδίδεται στην αναστολή της μεταεκκριτικής επαναρροφήσεως του ουρικού και όπως γίνεται παραδεκτό, δεν έχει επηρεασθεί από μια πιθανή παράδοξη δράση του φαρμάκου στην έκκριση, που θα μπορούσε να συζητηθεί σε χαμηλή όμως δοσολογία του φαρμάκου.

Η διαφορά της υπό σταθερές συνθήκες αποβαλλόμενης ποσότητας ουρικού από την μετά την χορήγηση PB αποβαλλόμενη, αποτελεί μέτρο της μεταεκκριτικής επαναρροφήσεώς του. Εφ' όσον αυτή διακυμαίνεται σε ασθενείς με υποουριχαιμία μέσα στα φυσιολογικά όρια και υπό την προϋπόθεση φυσιολογικού PZA μη καταστέλλομένου ποσού, θεωρείται αποδεικτική ελαττωμένης μεταεκκριτικής επαναρροφήσεως ως αιτίου της υποουριχαιμίας. Εάν αντιθέτως η μεταεκκριτική επαναρρόφηση, με τον παραπάνω τρόπο προσδιοριζόμενη, ανευρίσκεται αυξημένη, θεωρείται αποδεικτική της αυξημένης εκκρίσεως ως αιτίου της υποουριχαιμίας, υπό την προϋπόθεση φυσιολογικής προεκκριτικής επαναρροφήσεως (δηλαδή PZA-μη καταστέλλομένου).

Ένας άλλος τρόπος διαγνωστικής προσεγγίσεως του προβλήματος «υποουριχαιμία από αυξημένη έκκριση», αποτελεί ο υπολογισμός του εκκρινόμενου ποσού από την διαφορά «αποβαλλόμενο μετά PB» μείον «αποβαλλόμενο μετά PZA». Την διαφορά αυτή προτείναμε και θεωρούμε ακριβέστερη έναντι της ισχύουσας άποψης ότι το μέτρο της εκκρίσεως αποτελεί η ουρικοζουρία κατά την χρονική στιγμή της μέγιστης δράσεως της PB.

7. Μηχανισμός υποουριχαιμίας στον σακχαρώδη διαβήτη. Βιβλιογραφικά δεδομένα

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν τη μελέτη μηχανισμού υποουριχαιμίας στον σακχαρώδη διαβήτη με τις δοκιμασίες PZA και PB, είναι πολύ περιορισμένα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης του Shichiri και των συνεργατών του¹⁹ σε 8 μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς ασθενείς με υποουρι-

χαιμία μπορεί να συνοψισθούν ως ακολούθως: Η δοκιμασία PZA έδωσε καταστολή της σχέσεως CL_{ur}/CL_{cr} ίση προς $90,9 \pm 4,0\%$, ενώ η δοκιμασία PB έδωσε αύξηση μέχρι 120,8%. Αξιολογώντας τα ευρήματά τους οι συγγραφείς καταλήγουν παραδεχόμενοι την ύπαρξη σωληναριακής βλάβης που αφορά αποκλειστικώς το ουρικό και σχετίζεται με τη νόσο, αποφεύγοντας ωστόσο να πάρουν κατηγορηματική θέση όσον αφορά την σωληναριακή φάση που επηρεάστηκε. Εντούτοις σε μια μεταγενέστερη δημοσίευσή τους¹⁸ αποδίδουν την υποουριχαιμία των διαβητικών σε αυξημένη έκκριση. Εμείς¹³ σε 14 ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς ασθενείς διαπιστώσαμε: η προεκκριτική επαναρρόφηση κυμάνθηκε στα 2451 mg/min σε σύγκριση με 4185 mg/min στους φυσιολογικούς μάρτυρες. Η έκκριση δεν παρουσίαζε σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τους μάρτυρες (1444 mg/min έναντι 1565 mg/min). Η μεταεκκριτική επαναρρόφηση αποτελούσε το 66,30% του εκκρινόμενου (957 mg/min) ενώ στους φυσιολογικούς ήταν 78,59% (1230 mg/min). Συμπεραίνουμε ότι η αυξημένη αποβολή ουρικού στους διαβητικούς ασθενείς οφείλεται κυρίως σε ελαττωμένη προεκκριτική επαναρρόφηση, συμβάλλει όμως και η ελαττωμένη μεταεκκριτική επαναρρόφηση.

Summary

Tsapas G. Diabetes mellitus and uric acid. Hellen Diabetol Chron 1989; 2: 120-124.

The interrelationship of disordered glucose metabolism and uric acid characterized by conflicting results in the literature. Furthermore in an appreciable proportion of diabetic patients occurs hypo-uricemia which is due to increased renal clearance of uric acid. Study of the tubular function in these patients using the PZA and PB tests, showed a decrease mainly of presecretive and in a smaller degree of postsecretive reabsorption.

Βιβλιογραφία

1. Wjngaarden IB, Kelley WN. Gout In: Stanbury IB, Wjngaarden IB, Fredrickson DS. The metabolic basis of inherited diseases New York. Mc Graw. Hill Book Company, 1983; 1059.
2. Sorensen LB. Role of the intestinal tract in the elimination of uric acid. Arthritis Rheum. 1965; 8: 694-706.

3. *Steele TH, Riesebach RE.* The renal mechanism for urate homeostasis in normal man. *Am. J. Med.*, 1967; 43: 868-75.
4. *Mikkelsen WM, Dodge HJ, Valkenburg H.* The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia. *Am. J. Med.* 1965; 39: 242-51.
5. *Diamond HS, Carter AC, Feldman EB.* Abnormal regulation of carbohydrate metabolism in primary gout. *Ann. Rheum. Dis* 1974; 33: 554-62.
6. *Fessel WJ, Siegelath AB, Johnson ES.* Correlates and consequences of asymptomatic hyperuricemia. *Arch. Intern. Med.*, 1973; 132: 44-54.
7. *Steele Th.* Relationship of hyperuricemia and glucose intolerance in hypertension. In: Genest J, Koiv E, Kuchel O. Hypertension: Physiopathology and treatment New York, Mc Graw-Hill Book Company, 1977; 402-422.
8. *Cook DG, Shaper AG, Thelle DS, Whitehead TP.* Serum uric acid, serum glucose and diabetes, relationships in a population study. *Postgrad. Med. J.* 1986; 62: 1001-6.
9. *Mohan V, Snehathatha C, Jayashree R, et al.* Serum uric acid concentrations in offspring of conjugal diabetic parents. *Metabolism* 1984; 33: 869-71.
10. *Shichiri M, Iwamoto H, Shiigai T.* Diabetic renal hypouricemia. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 225-8.
11. *Gotfredsen A, Mc Nair P, Christiansen C, Transbol I.* Renal hypouricaemia in insulin treated diabetes mellitus. *Clin. Chim Acta*, 1982; 120: 355-61.
12. *Παλέτας Κ, Μαγούλα Ι, Τσάπας Γ, Μαυροματίδης Κ, Τζέτζης Β, Βισβάρδης Γ.* Σωληναριακή μεταφορά του ουρικού οξέος σε διαβητικούς τύπου Ι ασθενείς με υποουριχαιμία. Πρακτικά 5ου Συνεδρίου Νεφρολογίας, 19: 359-361.
13. *Magoula I, Tsapas G, Paletas K, Mavromatides K.* Insulin-dependent diabetes and hypouricemia (unpublished data).
14. *Ramsdell CM, Kelley WN.* The clinical significance of hypouricemia. *Ann Intern. Med.* 1973; 78: 239-42.
15. *Knight TF, Senckjian HO, Sanson S, Weinman EJ.* Effects of intraluminal D-glucose and probenecid on urate absorption in the rat proximal tubule. *Am. J. Physiol.* 1979; 236: 526-9.
16. *Stoop JW, Zegers BJ, Hendrickx GF, et al.* Purine nucleoside phosphorylase deficiency associated with selective cellular immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296: 65-68.
17. *Mitchell BS, Kelley WN.* Purinogenic immunodeficiency diseases: Clinical features and molecular mechanisms. *Ann Intern. Med.* 1980; 92: 826-831.
18. *Shichiri M, Iwamoto H, Shiigai T.* Hypouricemia due to increased tubular urate secretion. *Nephron* 1987; 45: 31-4.
19. *Garyfallos A, Magoula I, Tsapas G.* Evaluation of the renal mechanisms for urate homeostasis in uremic patients by probenecid and pyrazinamide tests. *Nephrol.* 1987; 46: 273-80.
20. *Magoula I, Tsapas G, Garyfallos A, Kountouras I.* Hypouricemia in liver cell carcinoma: An isolated renal tubular defect. *Am. J. Med.* 1987; 83: 196-200.
21. *Γαρυφαλλός Αλ.* Μελέτη της σωληναριακής μεταφοράς του ουρικού οξέος στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Διδακτορική διατριβή. Θεσ/νίκη, 1984.
22. *Diamond HS.* Interpretation of pharmacologic manipulation of urate transport in man. *Nephron* 1989; 51: 1-5.

Πρόσθετοι όροι
Υποουριχαιμία

Key words
Hypouricemia