

Ácido úrico y esclerosis múltiple: estado actual de la cuestión

F. F. IGLESIAS SANTA POLONIA¹, A. L. GUERRERO PERAL², N. DE LA TORRE FERRERA³

¹Sección de Neurología. Complejo Asistencial de Palencia. Hospital Río Carrión. Palencia.

²Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid.

³Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial de Burgos. Hospital Universitario de Burgos.

RESUMEN. Las alteraciones en las concentraciones séricas del ácido úrico se han asociado a diversas patologías, entre ellas la esclerosis múltiple. Debido a su reducido coste y accesibilidad se ha propuesto como un biomarcador útil en esta enfermedad. La revisión de la bibliografía actual a este respecto es contradictoria, no pudiéndose recomendar como marcador de susceptibilidad de enfermedad, marcador de actividad ni de respuesta al tratamiento. Futuras conclusiones pueden generar nuevos caminos de investigación sobre el mismo.

Palabras clave: ácido úrico, esclerosis múltiple, biomarcador.

ABSTRACT. Changes in blood levels of uric acid have been associated with various diseases, including Multiple Sclerosis. Because of its low cost and accessibility has been proposed as a useful biomarker in this disease. The review of current literature in this regard is contradictory. And can not be recommended as a marker of disease susceptibility, as a marker of activity and treatment response marker. Future findings may generate new avenues of research on it.

Key words: uric acid, multiple sclerosis, biomarker.

Las opciones terapéuticas para la esclerosis múltiple han ido creciendo en número y evolucionando con el tiempo; si dispusiésemos de biomarcadores validados y útiles de la actividad clínica de la enfermedad sería más sencilla la elección de la terapia inicial, monitorizando con ellos la respuesta al tratamiento, y detectando actividad subclínica de la enfermedad. Podríamos, asimismo, predecir y, posiblemente, prevenir, el fracaso terapéutico, y mejorar tanto a corto (recaídas) como a largo plazo (discapacidad) los resultados¹.

La presencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo se han constituido en un marcador biológico validado desde hace años para el diagnóstico inicial de la enfermedad. Posteriormente los anticuerpos neutralizantes contra el interferón beta han sido útiles en la identificación de fracasos terapéuticos y posiblemente han permitido modificar terapias. El descubrimiento de anticuerpos contra la acuaporina 4 en neuromielitis óptica hace intuir una fisiopatología subyacente fundamentalmente diferente y un curso clínico que puede requerir enfoques terapéuticos alternativos.

Numerosos biomarcadores, tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo, han sido propuestos, pero hasta ahora ninguno ha logrado la fiabilidad necesaria para el uso clínico generalizado.

El ácido úrico es uno más en esa amplia propuesta; por su estandarización, coste, accesibilidad y

reproductibilidad, permitiría su aplicación incluso en centros hospitalarios generales.

El ácido úrico es un antioxidante endógeno. La cantidad de ácido úrico en sangre depende de la ingesta de purinas, la biosíntesis del ácido úrico y la tasa de excreción de urato. Los niveles plasmáticos del ácido úrico son regulados por un sistema de transporte de cuatro componentes que implica filtración glomerular renal, reabsorción, secreción y reabsorción postsecreción². Un número de transportadores renales de ácido úrico están involucrados en la regulación de los niveles plasmáticos de ácido úrico, estos incluyen un transportador de ácido úrico (URAT1), que es responsable de la reabsorción de urato. En los seres humanos, aproximadamente el 90% del urato filtrado es reabsorbido, por lo tanto, debido a su participación en la reabsorción de urato, URAT1 puede ser crítico en la regulación de los niveles plasmáticos de urato^{3,4}. El ácido úrico se produce a partir de purinas por la enzima xantina oxidasa a través de la vía de metabolismo de las purinas (Figura 1).

La alteración en sus concentraciones séricas se ha asociado a diversos estados patológicos. Un nivel anormalmente alto de ácido úrico se ha relacionado con la gota, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales, mientras que una concentración reducida se ha encontrado, además

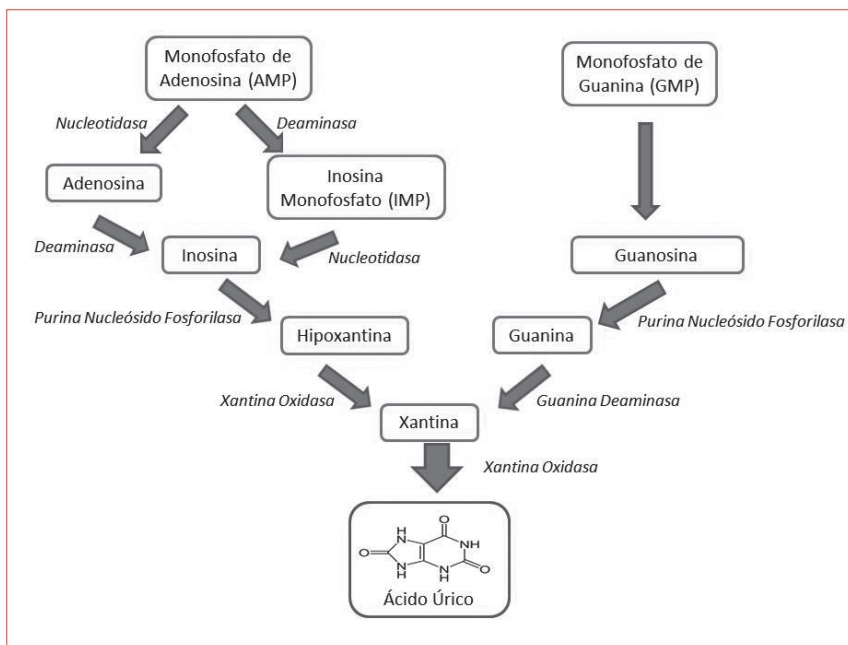


Figura 1 Metabolismo de purinas. Síntesis de ácido úrico. Adaptada con permiso de Fan Yang. *Uric Acid, Hyperuricemia and Vascular Diseases. Front Biosci* 2012 July;17:656-69.

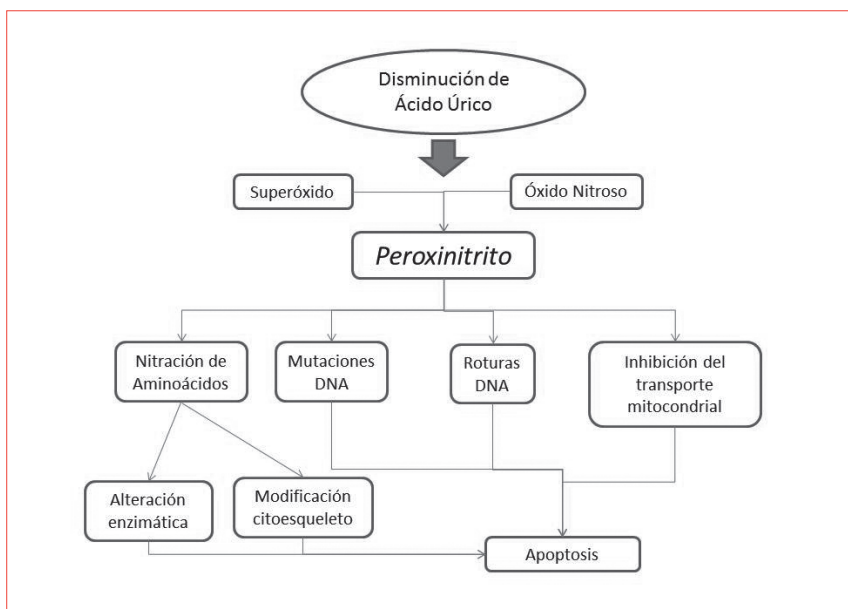


Figura 2 Participación del ácido úrico en diferentes mecanismos de daño celular.

de en la esclerosis múltiple, en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y la neuritis óptica⁵⁻⁹.

Aunque algunas alteraciones en los niveles de ácido úrico pueden ser una consecuencia de la enfermedad (se ha considerado un marcador de estos estados patológicos, como un compuesto orgánico inerte), es probable, y así se ha ido demostrando, que el ácido úrico juegue un papel causal importante en el desarrollo, progresión y prevención de muchas enfermedades.

En estos cuadros inflamatorios, como es el caso de la esclerosis múltiple, la disminución de la concentración de ácido úrico puede ser incapaz de pre-

venir la toxicidad por especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que se forman como resultado de los procesos inflamatorios, dando lugar al desarrollo de la inflamación y destrucción de los tejidos; en particular, el peroxinitrito se cree que tiene un impacto significativamente negativo en la función celular y supervivencia por diversos mecanismos¹⁰⁻¹³ (Figuras 2 y 3). Sin embargo, también es posible que la propia inflamación conduzca a reducir los niveles de ácido úrico para contrarrestar el exceso de radicales libres producidos¹⁴.

La administración de precursores de ácido úrico para el aumento de las concentraciones totales

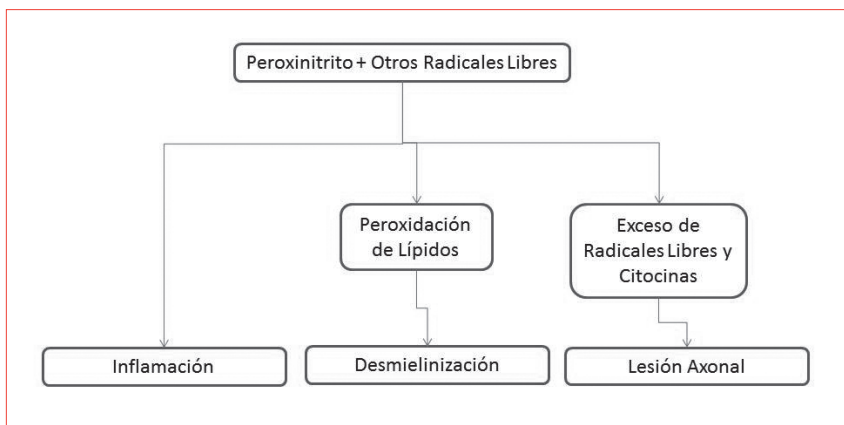


Figura 3 Relación entre ácido úrico y mecanismos patogénicos de EM.

del mismo, en formas agresivas de encefalomiелitis alérgica aguda, apoyan que los bajos niveles son una causa y no una consecuencia al mejorar el estado de ratones en el laboratorio¹⁵. Estudios ya en humanos, con administración directa de inosina (un precursor del ácido úrico) han demostrado mejoría en varios síntomas de pacientes con esclerosis múltiple¹⁶.

Además, una evaluación de los estudios epidemiológicos encontró que la esclerosis múltiple y la gota eran prácticamente excluyentes entre sí, no se registró ningún caso de EM y gota, lo que sugiere que el aumento de los niveles séricos de ácido úrico asociado con la gota puede proteger contra la esclerosis múltiple¹⁵.

Con esta carta de presentación de la implicación en enfermedades neurodegenerativas del ácido úrico, evaluaremos la evolución del mismo en relación con la esclerosis múltiple, desde el punto de vista de marcador de enfermedad, marcador de actividad y marcador de tratamiento.

□ Material y métodos

Para el desarrollo de la revisión sobre el tema que nos ocupa, se realizó una búsqueda en “Pub Med” con el título “Uric Acid and Multiple Sclerosis”, obteniéndose un total de 80 referencias bibliográficas, siendo seleccionadas para un estudio más exhaustivo aquellas con fecha de publicación más reciente, revisiones con referencias a publicaciones más antiguas, especial interés por los 3 puntos de vista citados, y las que manifestaran los resultados más contradictorios.

□ Resultados y discusión

Ácido úrico: marcador de enfermedad

Desde que en 1998 Hooper encontrara que rara vez o ningún paciente con gota desarrollaba esclerosis múltiple, se han realizado estudios para valorar

los niveles de ácido úrico en pacientes con esclerosis múltiple, como marcador de susceptibilidad de padecerla, con resultados muy dispares.

Varios estudios demuestran una disminución de niveles de ácido úrico en pacientes con esclerosis múltiple^{6, 15-22}, alguno sólo en mujeres⁷, bien como consecuencia de una pérdida primaria de protección contra los radicales libres (peroxinitrito) o bien como efecto secundario, por el efecto neutralizante/antioxidante del ácido úrico, aunque aún no está clara esta distinción.

Otros trabajos consiguen demostrar una relación inversa de la presencia de esclerosis múltiple con aumento de purinas^{23, 24}, y del propio ácido úrico²⁵⁻²⁹. Éste aumento de las purinas puede deberse a la alteración en la función mitocondrial, al sufrir un desequilibrio entre la producción de energía y su consumo³⁰, otro de los mecanismos implicados en los procesos inflamatorios de la esclerosis múltiple. De esta manera, se sugiere que esta falta de asociación es coherente con la interpretación de que los bajos niveles de ácido úrico entre los casos de esclerosis múltiple son una consecuencia más que una causa de la enfermedad, no siendo un adecuado predictor de la enfermedad³¹.

Incluso existen estudios en los que no se demuestra una relación clara con elevación/disminución de los niveles de ácido úrico^{24, 32, 33}.

Finalmente, cabe destacar que la importancia tanto diagnóstica, de susceptibilidad o pronóstica del ácido úrico en la esclerosis múltiple, con criterios clínicos y de neuroimagen y en menor medida, de laboratorio (bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo) y neurofisiológicos (potenciales evocados), es francamente escasa.

Ácido úrico: marcador de actividad

De forma convencional, los marcadores de actividad clínica en la esclerosis múltiple son la presentación de brotes clínicos y la presencia de actividad inflamatoria en las pruebas de neuroimagen (lesiones

captantes de gadolinio en resonancia magnética). Sin embargo, una alta tasa de brotes clínicos no permite la realización de numerosas pruebas de neuroimagen, y en ocasiones los pacientes sufren reagudizaciones y/o empeoramientos secundarios al calor (fenómeno de Uthoff), procesos intercurrentes o bien progresión clínica sin actividad inflamatoria subyacente, y se precisa un biomarcador de actividad barato, fiable y de fácil acceso en todas estas situaciones clínicas.

Confiar, a tenor de los resultados obtenidos en múltiples estudios, esta responsabilidad al descenso del ácido úrico es al menos improbable, pero sí puede ser una herramienta de apoyo válida.

La mayor parte de los estudios tratan de buscar una correlación entre los niveles de ácido úrico y las fases de recaída clínica (brotes), diferenciando las formas clínicas de esclerosis múltiple con mayor componente inflamatorio, como las EMRR, de las que presentan una mayor discapacidad mediada por degeneración axono-neuronal, EMSP y EMPP. También se ha medido esa correlación con la presencia de lesiones captantes de gadolinio en la resonancia magnética y con la puntuación de la escala de discapacidad EDSS.

Toncev⁶ y Drulovic¹⁴ demostraron que en las fases de recaída clínica, cuando existen lesiones captantes de gadolinio y una mayor discapacidad medida según la escala EDSS, los niveles de ácido úrico se encuentran disminuidos con respecto a fases en remisión clínica y radiológica. Guerrero³⁴, en la misma línea, obtuvo resultados positivos relacionando los niveles de ácido úrico y las fases de recaída clínica y la discapacidad medida en la escala EDSS. Sotgiu¹⁷ también obtuvo una correlación positiva al comparar fases activas con inactivas, aunque no fue estadísticamente significativa.

Miller³⁵ detectó una clara y significativa reducción de los niveles de ácido úrico en las formas clínicas remitentes-recidivantes, con respecto a las formas secundariamente-progresivas; obteniendo además un aumento global de los grupos carbonilo y nitrotirosina, marcadores de estrés oxidativo. Tavazzi²⁶ obtuvo resultados en el mismo contexto de estrés oxidativo, mediado por una alteración mitocondrial, con reducción global de antioxidantes a nivel cerebral (sustituyendo al ácido úrico, elevado globalmente por el ácido ascórbico) y aumento de las purinas como marcadores de metabolismo energético.

Rentzos¹⁸ (aunque sí que obtuvo valores más bajos de ácido úrico en los pacientes con esclerosis múltiple), Salemi³³ (sin variación en niveles de ácido úrico en los pacientes con esclerosis múltiple, siendo comparables los de las formas inactivas a los controles), Karg²⁸, Ramsarasing²⁹ (no detectándose cambios entre las formas benignas, secundariamente pro-

gresivas y primarias progresivas), Mostert²⁷ y Peng³² (con valores incluso más elevados de ácido úrico en pacientes con formas activas de EM) no observaron disminución significativa de ácido úrico en relación con la actividad de EM.

Ácido úrico: marcador de tratamiento

En este punto se pueden realizar dos valoraciones distintas; por un lado, la modificación de los valores del ácido úrico en respuesta a un tratamiento indicado y utilizado para la esclerosis múltiple; por otro lado, considerando al ácido úrico como una molécula implicada en el desarrollo de la enfermedad, su uso terapéutico de forma independiente o asociado a otras terapias.

Ácido úrico y respuesta al tratamiento

El aumento de los niveles de ácido úrico se ha sugerido como uno de los posibles mecanismos de acción de los tratamientos utilizados en la esclerosis múltiple, como la metilprednisolona³⁶, el interferón beta²⁰ o acetato de glatirámico^{20, 37}. A pesar de que se ha planteado la hipótesis de que los altos niveles del ácido úrico podrían ser beneficiosos en los pacientes con esclerosis múltiple³⁸, la asociación de inosina (un precursor del ácido úrico) al interferón beta (IFNB) no ha proporcionado más beneficio en cuanto a la progresión de la discapacidad que el uso aislado de IFNB³⁹.

Rentzos¹⁸ describe cómo la influencia de los inmunosupresores o inmunomoduladores en los niveles del ácido úrico no ha sido confirmada por otros estudios.

Ácido úrico como tratamiento de la esclerosis múltiple

Markowitz⁴⁰ propuso el uso de inosina como tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple, y consiguió demostrar la utilidad de este producto a la hora de aumentar los niveles de ácido úrico, e incrementar la actividad Th2 en sangre periférica, lo que ha sido considerado de interés en el manejo de la EM⁴¹, así como mejorando algunos aspectos clínicos en la escala EDSS y reduciendo lesiones captantes de gadolinio en RMN. Ello se ha logrado en pacientes con bajos niveles basales de ácido úrico inicial, con buena tolerabilidad y escaso desarrollo de cálculos renales.

La inosina es un suplemento dietético, que al contrario que el propio ácido úrico puede ser ingerido por vía oral y aumentar los niveles del mismo¹⁶, usado por algunos deportistas para aumentar su rendimiento, hecho no confirmado⁴²⁻⁴⁴.

□ Ácido úrico y neuromielitis óptica

La neuromielitis óptica, cada vez más alejada del espectro clínico de la esclerosis múltiple, también ha

sido materia de estudio, demostrándose, de la misma manera que en la EM, una reducción de los niveles de ácido úrico en las recaídas clínicas, retornando a la normalidad tras la recuperación de las mismas. No se ha visto esa variación en el número de lesiones captantes de gadolinio en la resonancia de columna⁴⁵. Previamente⁴⁶, se habían observado niveles bajos de ácido úrico en la neuromielitis óptica, menores aún en mujeres, sin relación con la actividad en resonancia magnética, discapacidad o duración de la enfermedad.

❑ Conclusión

La necesidad de biomarcadores útiles para el diagnóstico, nivel de actividad, pronóstico y respuesta al tratamiento de la esclerosis múltiple, hacen que los estudios relacionados con los niveles de ácido úrico, de fácil obtención, reducido coste y accesibilidad casi universal, tengan sentido.

Con los diversos mecanismos implicados en la fisiopatología de esta enfermedad, cabe esperar que el ácido úrico no juegue un papel exclusivamente pasivo y que su efecto antioxidante valide en un futuro

su uso como marcador de actividad, en aquellos casos más dudosos y en los que no siempre sea posible la realización de pruebas con elevado coste y accesibilidad limitada. Aunque se demuestre, de forma más concluyente, que se trata de una mera consecuencia de mecanismos de acción patógenos, puede que se mantenga su utilidad como un epifenómeno más.

Parece menos probable que se extienda su uso como marcador de susceptibilidad de enfermedad, para lo que parece muy inespecífico; tampoco parece tener mucho futuro como marcador de respuesta al tratamiento, donde parece existir un claro aumento secundario de los niveles de ácido úrico, como consecuencia de las terapias y sus efectos adversos.

Finalmente, como tratamiento coadyuvante de la esclerosis múltiple, son escasas las aportaciones clínicas al respecto y su posible perfil de efectos adversos hacen poco posible su ensayo en grupos de casos más amplios.

No obstante, esperemos seguir encontrando nuevas conclusiones sobre el ácido úrico en relación a esta y otras patologías relacionadas, que permitan optimizar los recursos con los que contamos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Graber JJ, Dhib-Jalbut S. Biomarkers of disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011;15:305:1-10.
- 2.- Mount DB, Kwon CY, Zandi-Nejad K. Renal urate transport. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:313-31, vi.
- 3.- Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)* 2005;20:125-33.
- 4.- Anzai N, Kanai Y, Endou H. New insights into renal transport of urate. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:151-7.
- 5.- Church WH, Ward VL. Uric acid is reduced in the substantia nigra in Parkinson's disease: effect on dopamine oxidation. *Brain Res Bull* 1994;33:419-25.
- 6.- Toncev G, Milicic B, Toncev S, Samardzic G. Serum uric acid levels in multiple sclerosis patients correlate with activity of disease and blood-brain barrier dysfunction. *Eur J Neurol* 2002;9:221-6.
- 7.- Knapp CM, Constantinescu CS, Tan JH, McLean R, Cherryman GR, Gottlob I. Serum uric acid levels in optic neuritis. *Mult Scler* 2004;10:278-80.
- 8.- de Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease. *Ann Neurol* 2005;58:797-800.
- 9.- Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, Jang WY, Lee NJ, Kim JJ, et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:344-8.
- 10.- Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007;87:315-424.
- 11.- Inoue S, Kawanishi S. Oxidative DNA damage induced by simultaneous generation of nitric oxide and superoxide. *FEBS Lett* 1995;371:86-8.
- 12.- Radi R, Rodriguez M, Castro L, Telleria R. Inhibition of mitochondrial electron transport by peroxynitrite. *Arch Biochem Biophys* 1994;308:89-95.
- 13.- Smith KJ, Kapoor R, Felts PA. Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol* 1999;9:69-92.
- 14.- Drulovic J, Dujmovic I, Stojavljevic N, Mesaros S, Andjelkovic S, Miljkovic D, et al. Uric acid levels in sera from patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2001;248:121-6.
- 15.- Hooper DC, Spitsin S, Kean RB, Champion JM, Dickson GM, Chaudhry I, et al. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:675-80.
- 16.- Spitsin S, Hooper DC, Leist T, Streletz LJ, Mikheeva T, Koprowski H. Inactivation of peroxynitrite in multiple sclerosis

- patients after oral administration of inosine may suggest possible approaches to therapy of the disease. *Mult Scler* 2001;7:313-9.
- 17.- Sotgiu S, Pugliatti M, Sanna A, Sotgiu A, Fois ML, ARRU G, et al. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2002;23(4):183-8.
 - 18.- Rentzos M, Nikolaou C, Anagnostouli M, Rombos A, Tsakanikas K, Economou M, Dimitrakopoulos A, Karouli M, Vas-silopoulos D. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:527-31.
 - 19.- Massa J, O'Reilly E, Munger K L, Delorenze G N, Ascherio A. Serum uric acid and risk of multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2009;256:1643-8.
 - 20.- Guerrero A L, Martín-Polo J, Laherrán E, Gutiérrez F, Iglesias F, Tejero MA, Rodríguez-Gallego M, Alcázar C. Variation of serum uric acid levels in multiple sclerosis during relapses and immunomodulatory treatment. *Eur J Neurol* 2008;15:394-7.
 - 21.- Dujmovic I, Pekmezovic T, Obrenovic R, Nikolić A, Spasic M, Mostarica Stojkovic M, Drulovic J. Cerebrospinal fluid and serum uric acid levels in patients with multiple sclerosis. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:848-53.
 - 22.- Liu B, Shen Y, Xiao K, Tang Y, Cen L, Wei J. Serum uric acid levels in patients with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurol Res* 2012;34:163-71.
 - 23.- Lazzarino G, Amorini A M, Eikelenboom M J, Killestein J, Belli A, Di Pietro V, Tavazzi B, Barkhof F, Polman CH, Uit-dehaag BM, Petzold A. Cerebrospinal fluid ATP metabolites in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:549-54.
 - 24.- Amorini A M, Petzold A, Tavazzi B, Eikelenboom J, Keir G, Belli A, Giovannoni G, Di Pietro V, Polman C, D'Urso S, Vagnozzi R, Uitdehaag B, Lazzarino G. Increase of uric acid and purine compounds in biological fluids of multiple sclerosis patients. *Clin Biochem* 2009;42:1001-6.
 - 25.- Langemann H, Kabiersch A, Newcombe J. Measurement of low-molecular-weight antioxidants, uric acid, tyrosine and tryptophan in plaques and white matter from patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1992;32:248-52.
 - 26.- Tavazzi B, Batocchi AP, Amorini AM, Nociti V, D'Urso S, Longo S, et al. Serum metabolic profile in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2011;167156.
 - 27.- Mostert JP, Ramsaransing GSM, Heersema DJ, Heerings M, Wilczak N, De Keyser J. Serum uric acid levels and leukocyte nitric oxide production in multiple sclerosis patients outside relapses. *J Neurol Sci* 2005;231:41-4.
 - 28.- Karg E, Klivenyi P, Nemeth I, Bencsik K, Pinter S, Vecsei L. Nonenzymatic antioxidants of blood in multiple sclerosis. *J Neurol* 1999;246:533-9.
 - 29.- Ramsaransing GSM, Heersema DJ, De Keyser J. Serum uric acid, dehydroepiandrosterone sulphate, and apolipoprotein E genotype in benign vs progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005;12:514-8.
 - 30.- Dutta R, McDonough J, Yin X, Peterson J, Chang A, Torres T, Guduz T, Macklin WB, Lewis DA, Fox RJ, Rudick R, Mirnics K, Trapp BD. Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006;59:478-89.
 - 31.- Massa J, O'Reilly E, Munger KL. Serum uric acid and risk of multiple sclerosis, *J Neurol* 2009;256:1643-8.
 - 32.- Peng F, Zhang B, Zhong X, Li J, Xu G, Hu X, et al. Serum uric acid levels of patients with multiple sclerosis and other neurological diseases. *Mult Scler* 2008;14:188-96.
 - 33.- Salemi G, Gueli MC, Vitale F, Battaglieri F, Guglielmini E, Ragonese P, et al. Blood lipids, homocysteine, stress factors, and vitamins in clinically stable multiple sclerosis patients. *Lipids Health Dis* 2010;9:19-21.
 - 34.- Guerrero A L, Gutiérrez F, Iglesias F, Martín-Polo J, Merino S, Martín-Serradilla JI, Laherrán E, Tejero MA. Serum uric acid levels in multiple sclerosis patients inversely correlate with disability. *Neurol Sci* 2011;32:347-50.
 - 35.- Miller E, Walczak A, Saluk J, Ponczek MB, Majsterek I. Oxidative modification of patient's plasma proteins and its role in pathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Biochem* 2012;45:26-30.
 - 36.- Toncev G, Milicic B, Toncev S, Samardzic G. High-dose methylprednisolone therapy in multiple sclerosis increases serum uric acid levels. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:505-8.
 - 37.- Constantinescu CS, Freitag P, Kappos L. Increase in serum levels of uric acid, an endogenous antioxidant, under treatment with Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000;6:378-81.
 - 38.- Kanabrocki EL, Ryan MD, Hermida RC, Ayala DE, McCormick JB, Dawson S, et al. Uric acid and renal function in Multiple Sclerosis. *Clin Ter* 2008;159:35-40.
 - 39.- Gonsette RE, Sindic C, D'hooghe MB, De Deyn PP, Medaer R, Michotte A, et al. Boosting endogenous neuroprotection in multiple sclerosis: the association of inosine and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis (ASIIMS) trial. *Mult Scler* 2010;16:455-62.
 - 40.- Markowitz C, Spitsin S, Zimmerman V, Jacobs D, Udupa JK, Hooper DC, Koprowski H. The Treatment of Multiple Sclerosis with Inosine. *J Altern Complement Med* 2009;15:619-25.
 - 41.- Mouzaki A, Deraos S, Chatzantoni K. Advances in the treatment of autoimmune diseases; cellular activity, type-1/type-2 cytokine secretion patterns and their modulation by therapeutic peptides. *Curr Medicinal Chemistry* 2005;12:1537-50.

- 42.- Starling RD, Trappe TA, Short KR, Sheffield-Moore M, Jozsi AC, Fink WJ, Costill DL. Effect of inosine supplementation on aerobic and anaerobic cycling performance. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:1193-8.
- 43.- Dragan I, Baroga M, Eremia N, Georgescu E. Studies regarding some effects of inosine in elite weightlifters. *Romanian J Physiol* 1993;30:47-50.
- 44.- Williams MH, Kreider RB, Hunter DW, Somma CT, Shall LM, Woodhouse ML, Rokitski L. Effects of inosine supplementation on 3-mile treadmill run performance and VO₂ peak. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22:517-22.
- 45.- Min J-H, Waters P, Vincent A, Lee S, Shin HY, Lee KH, Kim BJ. Reduced serum uric acid levels in neuromyelitis optica: serum uric acid levels are reduced during relapses in NMO. *Acta Neurol Scand* 2012;Feb 6. doi: 10.1111/j.1600-0404.2012.01643.x.
- 46.- Peng F, Zhong X, Deng X, Qiu W, Wu A, Long Y, Hu X, Li Q, Jiang Y, Dai Y. Serum uric acid levels and neuromyelitis optica. *J Neurol* 2010;257:1021-6.