

## ¿Factor asociado a la prehipertensión arterial?

Briceño, Soledad G; González, Alicex; Silva, Eglé; Esís, Carlos; Bracho, Mayela.  
 Instituto Regional de Investigación y Estudios de las Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina,  
 Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. solbrial@gmail.com

Institución responsable: Instituto Regional de Investigación y Estudios de Enfermedades Cardiovasculares.  
 Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

Autor Corresponsal: Dra. Soledad G. Briceño

Dirección: Avenida Universidad con Prolongación de Calle 67. Edificio del Instituto Regional de Investigación y Estudios de Enfermedades Cardiovasculares.  
 Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Código Postal: 4011. Teléfono: 58-261-7521195 Fax: 58-261-7521195 Correo Electrónico: solbrial@gmail.com

Recibido: 15/11/2008

Aceptado: 31/01/2009

### Abstract

**Objective:** To evaluate if exist association among serum uric acid and prehypertension in a general population of Zulia state, Venezuela. **Design and methods:** A cross-sectional study was carried out in a total of 3590 subjects,  $\geq 20$  years of age (1115 males and 2475 females) [mean=39 (range=20-97), males=40 (20-97) and female=39 (20-94),  $P < 0.0001$ ]. Data collection included the age, gender, body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure, smoking status, level of education, history of diabetes, hypertension. The prehypertension was defined as a systolic blood pressure of 120 to 139 mmHg and/or diastolic blood pressure of 80 to 89 mmHg. The odds ratio (OR) of prehypertension was calculated by using multiple logistic regression model. The alpha level was set at 0.05. **Result:** Overall, only 2482 subjects were without hypertension, and 42.9 % (n=1066) had prehypertension. Higher serum uric acid was associated with greater risk of prehypertension independent of age, sex, smoking, BMI, cholesterol total, education level and diabetes. The prevalence of prehypertension by quartile of serum uric acid were: quartile 1 ( $\leq 3.8$  mg/dl) 32.4%, quartile 2 (3.81- 4.8 mg/dl) 38.5%, quartile 3 (4.81-5.9 mg/dl) 49.4% and quartile 4 ( $> 5.91$  mg/dl) 57.2%,  $P < 0.0001$ . After adjustment for age and gender, the multivariable OR [95% confidence interval (CI)] comparing quartile 4 of uric acid ( $\geq 5.9$  mg/dl) to quartile 1 ( $\leq 3.8$  mg/dl) was 1.38 (1.03-1.17),  $P = 0.046$ . **Conclusion:** The prehypertension was positively associated with higher serum uric acid level and it was in a dose-dependent manner with increased quartile of serum uric acid. Further research on serum uric acid in subjects with prehypertension should focus on inflammation and oxidative stress indicators.

**Key words:** uric acid, prehypertension.

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar si existe asociación entre los niveles de ácido úrico sérico y prehipertensión en la población del estado de Zulia, Venezuela. **Diseño y método:** El estudio fue llevado a cabo en 3590 sujetos (1115 hombres y 2475 mujeres),  $\geq 20$  años [media= 39 (rango 20-97), hombres =40 (20-97) y mujeres=39 (20-94). Los datos incluyeron: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), presión arterial sistólica y diastólica, tabaquismo, nivel de educación, historia de diabetes e hipertensión. La prehipertensión fue definida como una presión sistólica de 120 a 139 mmHg y/o presión diastólica de 80 a 89 mmHg. El odds ratio (OR) para prehipertensión fue calculado usando modelos de regresión logística multivariado. El nivel alfa fue fijado en 0,05. **Resultados:** Del total de la muestra, solo 2482 sujetos no eran hipertensos, de cuales el 42,9% (n=1066) tenían prehipertensión. Niveles elevados de ácido úrico sérico fueron asociados con un mayor riesgo de prehipertensión independientemente de la edad, sexo, hábito tabáquico, IMC, colesterol total, nivel de educación y diabetes. La prevalencia de prehipertensión por cuartil de ácido úrico fue: cuartil 1 ( $\leq 3.8$  mg/dl) 32.4%, cuartil 2 (3.81- 4.8 mg/dl) 38.5%, cuartil 3 (4.81-5.9 mg/dl) 49.4% and cuartil 4 ( $> 5.91$  mg/dl) 57.2%,  $P < 0.0001$ . Después del ajuste por edad y sexo, el odds ratio (OR) multivariado [intervalo de confianza del 95% 95% (IC)] comparando el cuartil 4 de ácido úrico ( $\geq 5.9$  mg/dl) y el cuartil 1 ( $\leq 3.8$  mg/dl) fue de 1.38 (1.03-1.17),  $P = 0.046$ . **Conclusión:** La prehipertensión es una condición común en la población adulta, asociada positivamente a niveles elevados de ácido úrico. Investigaciones adicionales sobre ácido úrico en sujetos con prehipertensión deberán centrarse en el rol de la inflamación e indicadores de estrés oxidativo.

**Palabras claves:** ácido úrico, prehipertensión .

**E**l ácido úrico es el producto del metabolismo de las purinas y sus niveles varían significativamente entre los humanos como resultado de una serie de factores que incrementan su generación (tales como dietas altas en purinas, consumo de alcohol, estados con alto recambio celular, o defectos enzimáticos en el metabolismo de las purinas) o que disminuyan su excreción<sup>1</sup>.

El ácido úrico está comúnmente asociado con hipertensión arterial, estando presente en el 25% de los sujetos hipertensos no tratados, en el 50% de los sujetos recibiendo diuréticos y en más del 75% de los sujetos con hipertensión maligna<sup>2</sup>.

Este concepto de que el ácido úrico pudiese estar involucrado en la hipertensión arterial no es algo nuevo, de hecho Frederick Mohamed<sup>3</sup> en su artículo publicado en 1879, expresó la hipótesis de que el ácido úrico podría estar integrado al desarrollo de la hipertensión arterial. Diez años más tarde emerge nuevamente esta hipótesis cuando Alexander Haig<sup>4</sup> propuso como una medida, las dietas bajas en purina para prevenir la hipertensión y la enfermedad vascular. Durante las décadas de los años cincuenta a los ochenta esta asociación fue reportada en repetidas oportunidades, pero recibieron relativamente poca atención debido a la carencia de mecanismos que la explicaran.

En los momentos actuales, existen evidencias que apoyan un papel causal del ácido úrico en el desarrollo de la hipertensión y se ha asociado positivamente a la incidencia de hipertensión arterial<sup>5</sup>. Los estudios epidemiológicos han observado una asociación relativamente independiente<sup>6,7,8</sup>. Sin embargo, no está claro si los niveles de ácido úrico están asociados independientemente a la prehipertensión, debido a que pocos han sido los estudios que han tenido la capacidad de explorarla<sup>9</sup>.

Numerosos mecanismos fisiopatológicos se han propuesto para explicar el daño cardiovascular, ya sea a nivel celular y/o en los tejidos producido por el ácido úrico, que incluyen proliferación de las células del músculo liso vascular, inflamación, deterioro de la función endotelial, descenso en la producción del óxido nítrico, activación local del sistema renina angiotensina (SRA), entre otros<sup>1</sup>.

Por ser pocos los datos disponibles en relación a la asociación entre los niveles del ácido úrico y la categoría clínica denominada prehipertensión, designación ésta que permite identificar individuos en alto riesgo para desarrollar hipertensión arterial y en quienes la intervención temprana podría prevenir el desarrollo de la enfermedad, nos abocamos a evaluar la asociación entre los niveles del ácido úrico y la prehipertensión en una muestra representativa de adultos, libres de hipertensión arterial en un estudio basado en la comunidad conducido durante los años 2003 al 2005, en el estado Zulia, Venezuela.

### Población del estudio:

El estado de Zulia se encuentra ubicado en el área occidental de Venezuela, con una población proyectada de alrededor de cinco millones de personas y caracterizada por poseer diversos grupos raciales localizados a lo largo del estado.

El estudio involucró un total de 3590 sujetos (1115 hombres y 2475 mujeres),  $\geq 20$  años [media= 39 (rango 20-97), hombres =40 (20-97) y mujeres=39 (20-94) de los cuales sólo 2482 fueron no hipertensos. La muestra fue seleccionada al azar estratificado, de cada uno de los cinco Distritos de Salud del estado; y aleatorio simple dentro de cada municipio sanitario del estudio, en las cuales las poblaciones se encuentran agrupadas según características similares. Luego de obtenido el consentimiento informado, cada participante fue evaluado en su hogar por los médicos de asistencia sanitaria entrenados según técnicas habituales.

### Colección de datos:

Todos los datos fueron recogidos de un cuestionario estandarizado, obtenidos durante la visita del hogar por médicos especialmente entrenados usando métodos con niveles rigurosos de control para garantizar su calidad, los cuales incluyeron: Datos demográficos: edad, sexo, grupos raciales (blancos, negros, indígenas y mezclados). Nivel de educación: primer nivel (primaria y/o analfabeta), segundo nivel (secundaria), tercer nivel (técnico y/o universitario). Tabaquismo: donde los individuos que nunca habían fumado ó no habían fumado  $\geq 100$  cigarrillos en el curso de su vida fueron considerados como no fumadores y, se incluyó como fumadores a los que al momento de la visita su respuesta era afirmativa y si en el curso de su vida habían fumado  $\geq 100$  cigarrillos. Historia de hipertensión o de uso de medicación antihipertensiva y/o antecedentes de diabetes.

La presión arterial casual fue medida en el hogar, con los sujetos en posición sentada descansando 5 minutos entre cada toma, utilizando brazaletes adecuados según la circunferencia braquial de cada individuo a través del método oscilométrico (Dinamap. Critikon®). El promedio de dos medidas fue tomado como la presión arterial final. La prehipertensión fue definida como niveles de presión arterial sistólica de 120 a 139 mmHg y/o niveles de presión arterial diastólica de 80 a 89 mmHg basada en los criterios del Seven Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure<sup>10</sup>. La talla y el peso fueron medidos según los protocolos estándares. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado como peso en kilogramos (kg) divididos por la talla en metros cuadrados (m<sup>2</sup>). Muestras de sangre venosa fueron tomadas en horas de la mañana luego de un ayuno de 8 horas para la determinación de: hematología completa, glicemia, creatinina sérica, ácido úrico y colesterol total (CT). Las muestras hematológicas se midieron utilizando

métodos enzimáticos estándares (Boehringer-Mannheim) con un analizador automático Dimensión AR. La glicemia en sangre venosa fue medida mediante la adaptación del método de la deshidrogenada de hexoquinasa-glucosa-6-fosfato; y la creatinina sérica fue medida a través de una modificación de la Reacción de Jaffe; para ambas reacciones se utilizó una técnica cinética dicromática, el ácido úrico fue medido por métodos calorimétricos y fueron procesadas con un equipo automatizado (DUPONT).

### Análisis estadísticos:

Debido a que el ácido úrico no mostró una distribución normal fue transformado logarítmicamente cuando se analizó como variable continua. Los niveles de ácido úrico sérico se examinaron como cuartiles: cuartil 1 ( $\leq 3.8$  mg/dl), cuartil 2 (3.81- 4.8 mg/dl), cuartil 3 (4.81-5.9 mg/dl) y cuartil 4 ( $>5.91$  mg/dl). La prueba de Chi cuadrado fue utilizada para evaluar la asociación entre los cuartiles del ácido úrico sérico y la prehipertensión arterial. El cociente de las probabilidades [Odds Ratio (OR)] con un intervalo de confianza del 95% (IC) para prehipertensión fue calculado para cada nivel de ácido úrico sérico, tomando el cuartil más bajo como referencia utilizando modelos de regresión logística multivariable. El modelo multivariable fue ajustado según la edad (años), género (femenino, masculino), tabaquismo (sí o no), índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>), colesterol (mg/dl), nivel educacional (primero, segundo y tercer nivel), diabetes (si ó no). Todos los cálculos fueron realizados usando el paquete estadístico SPSS 14 versión Windows. El nivel alfa fue fijado en 0.05.

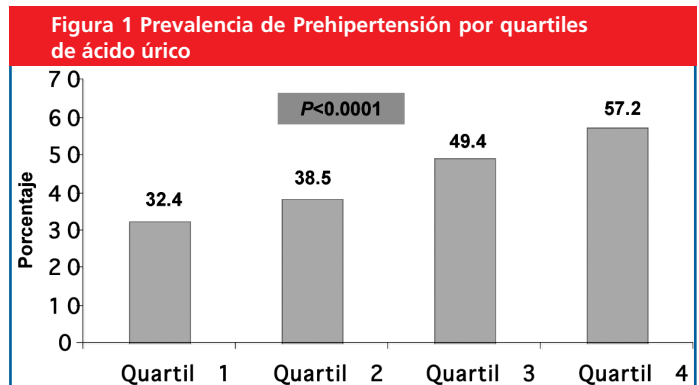
**D**e los 2482 individuos  $\geq 20$  años de edad y sin hipertensión y enfermedad cardiovascular analizados, 1066 sujetos (42,9%) fueron prehipertensos, de los cuales el 60.3% (n=404) fueron del género masculino y el 36.5% (n=662) femenino.

La tabla 1 presenta las características de la población en estudio por cuartiles de ácido úrico. Evidenciándose que los sujetos con los niveles más altos de ácido úrico fueron los de mayor edad, los del sexo masculino, los fumadores y los diabéticos, así mismo, aquellos que tenían valores más altos de colesterol total y de presión arterial sistólica y diastólica.

La figura 1 muestra la prevalencia de prehipertensión por cuartiles de ácido úrico, evidenciándose un incremento progresivo y significativo en la prevalencia de prehipertensión con el incremento en los cuartiles del ácido úrico ( $P < 0,001$ ). Así mismo al analizar el ácido úrico como variable continua, este se correlacionó significativamente con la prehipertensión ( $\rho = 0,198$ ,  $P < 0,0001$ ).

| Tabla 1 Características de la población en estudio por categorías de ácido úrico |                     |                   |                   |                      |         |
|--|---------------------|-------------------|-------------------|----------------------|---------|
| Serum uric acid quartiles  |                     |                   |                   |                      |         |
|  | Quartil 1           | Quartil 2         | Quartil 3         | Quartil 4            |         |
| Características  | ( $\leq 3.8$ md/dl) | (3.81-4.8 mg/dl)  | (4.81-5.9 mg/dl)  | ( $\geq 5.91$ mg/dl) | P       |
| Número en riesgo   | 720                 | 711               | 539               | 512                  |         |
| Edad (años), $x \pm DE$  | 36.16 $\pm$ 13.0    | 38.88 $\pm$ 13.8  | 40.89 $\pm$ 14.9  | 41.53 $\pm$ 15.6     | <0.0001 |
| Sexo masculino n(%)  | 48(6.7)             | 112(15.8)         | 196(36.4)         | 314(61.3)            | <0.0001 |
| Razas n(%)   |                     |                   |                   |                      |         |
| Blanca   | 99(33.9)            | 83(28.4)          | 57(19.5)          | 53(18.2)             | 0.334   |
| Negra  | 47(26.6)            | 44(24.9)          | 46(26.0)          | 40(22.6)             |         |
| Indígena   | 68(29.7)            | 74(32.3)          | 48(21.0)          | 39(17.0)             |         |
| Mezclada   | 495(28.3)           | 501(28.7)         | 380(21.8)         | 371(21.2)            |         |
| Nivel Educativo n(%)   |                     |                   |                   |                      |         |
| Primaria   | 404(29.6)           | 387(28.3)         | 290(21.2)         | 286(20.9)            | 0.744   |
| Secundaria   | 204(28.3)           | 215(29.8)         | 166(23.0)         | 136(18.9)            |         |
| Universitaria  | 103(29.4)           | 93(26.6)          | 76(21.7)          | 78(22.3)             |         |
| Tabaquismo n(%)  | 110(15.3)           | 157(22.2)         | 132(24.7)         | 138(27.1)            | <0.0001 |
| ÍMC (Kg/m <sup>2</sup> ), $x \pm DE$   | 24.87 $\pm$ 6.0     | 26.19 $\pm$ 5.4   | 26.76 $\pm$ 5.9   | 28.41 $\pm$ 5.4      | <0.0001 |
| Diabetes n(%)  | 29(4.0)             | 30(4.2)           | 39(7.2)           | 27(5.3)              | 0.045   |
| Colesterol Total (mg/dL), $x \pm DE$   | 158.62 $\pm$ 48.2   | 164.19 $\pm$ 48.2 | 171.19 $\pm$ 53.1 | 174.10 $\pm$ 51.3    | <0.0001 |
| PAS (mmHg), $x \pm DE$   | 112.81 $\pm$ 12.2   | 115.40 $\pm$ 12.4 | 118.31 $\pm$ 12.0 | 120.29 $\pm$ 11.7    | <0.0001 |
| PAD (mmHg), $x \pm DE$   | 67.41 $\pm$ 9.2     | 68.31 $\pm$ 9.2   | 69.46 $\pm$ 9.2   | 72.23 $\pm$ 8.9      | <0.0001 |

ÍMC= Índice de Masa Corporal, PAS= presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica.



La tabla 2 presenta los Odds Ratio para prehipertensión por incremento en los cuartiles de ácido úrico. El aumento en los cuartiles del ácido úrico sérico se asociaron positivamente con la prehipertensión y los dos modelos que se diseñaron para evaluar la tendencia de esta asociación fueron también estadísticamente significante. Cuando el ácido úrico sérico se exploró como variable continua persistió esta asociación positiva con prehipertensión.

**Tabla 2 Asociación entre Ácido úrico y Prehipertensión**

| Quartiles de ácido úrico   | Número en riesgo (n=2482) | Casos de Prehipertensión (n=1066) | Odds ratio ajustado, Modelo 1 (IC95%) | Odds ratio ajustado, Modelo 2 (IC95%) |
|----------------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Quartil 1 (≤3.8 mg/dl)     | 720                       | 233                               | 1 (referencia)                        | 1 (referencia)                        |
| Quartil 2 (3.81-4.8 mg/dl) | 711                       | 274                               | 1.15 (0.92, 1.44)                     | 1.08 (0.85, 1.36)                     |
| Quartil 3 (4.81-5.9 mg/dl) | 539                       | 266                               | 1.47 (1.15, 1.88)                     | 1.32 (1.02, 1.71)                     |
| Quartil 4 (≥5.91 mg/dl)    | 512                       | 293                               | 1.69 (1.29, 2.20)                     | 1.38 (1.04, 1.82)                     |
| P                          |                           |                                   | <0.0001                               | 0.039                                 |
| Acido úrico sérico         | 2482                      | 1913                              | 1.15 (1.08, 1.22)                     | 1.09 (1.03, 1.17)                     |

Modelo 1: ajustado por edad (años), y sexo (masculino, femenino)

Modelo 2: ajustado por edad (años), sexo (masculino, femenino), tabaquismo (sí o no), índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>), colesterol (mg/dl), nivel de educación (primero, segundo y tercer nivel), diabetes (sí o no).

IC95%= Intervalo de confianza del 95%

## Discusión

**E**ste estudio basado en la comunidad reveló que la prehipertensión es una condición común en la población adulta, y que los niveles elevados de ácido úrico sérico estuvieron asociados con un mayor riesgo de prehipertensión independientemente de la edad, sexo, hábito tabáquico, IMC, colesterol total, nivel de educación y diabetes.

Posterior al ajuste multivariado, el análisis de regresión logística reveló que el OR para la prehipertensión se incrementó en la medida que aumentaron los niveles de ácido úrico sérico; resultados que están en consonancia con estudios previos<sup>2,11,12,13</sup>, que han reportado una positiva asociación entre altos niveles de ácido úrico e hipertensión clínica y/o al temprano estadio de la prehipertensión<sup>9,14</sup>. Sin embargo, también existen reportes previos<sup>7,15,16</sup> donde no se observó asociación entre el ácido úrico con el desarrollo de hipertensión arterial o con el incremento del riesgo para enfermedad coronaria o muerte por enfermedad cardiovascular, dando como argumento que, aquellos estudios que indican al ácido úrico como factor independiente de riesgo no poseen el suficiente control sobre los otros factores de riesgo conocidos. Además que, si el ácido úrico fuera un factor de riesgo, entonces el mecanismo por el cual el ácido úrico podría causar enfermedad cardiovascular, debería estar manifiesto<sup>17</sup>.

Es importante señalar, que fue el desarrollo de un modelo de hiperuricemia leve en animales el que proporcionó la primera evidencia de que la elevación del ácido úrico podría conducir a la elevación de las presiones arteriales; en este modelo varias semanas después del incremento de los niveles de ácido úrico se desarrolló la hipertensión, correlacionándose entonces de manera directa las presiones arteriales con los niveles de ácido úrico, que descendieron

cuando los niveles de ácido úrico sérico fueron reducidos con algún inhibidor de la xantina oxidasa o un agente uricosúrico<sup>18</sup>. Este modelo también mostró que la hipertensión fue debida a la vasoconstricción mediada por el ácido úrico, consecutiva a una reducción de los niveles de óxido nítrico endotelial, con activación del SRA. Consistente con estas observaciones, los niveles elevados de ácido úrico en humanos también se correlacionaron con disfunción endotelial e incremento en la actividad de la renina plasmática<sup>19</sup>.

La identificación de los mecanismos biológicos por la cual el ácido úrico podría causar hipertensión en humano ha abierto un nuevo interés sobre su

rol en la hipertensión. De hecho, existen numerosos estudios que han examinado si los niveles elevados de ácido úrico predicen el desarrollo de hipertensión, y todos encontraron que constituye un factor predictivo<sup>20,21</sup>.

En nuestro estudio, el incremento de los niveles de ácido úrico en sujetos con prehipertensión, pudiese reflejar alteraciones vasculares renales tempranas, con reducción del flujo sanguíneo cortical y descenso de la secreción tubular de uratos causado por la reducción en su entrega en los puntos de secreción tubular. El ácido úrico tiene efectos proinflamatorios sobre las células del músculo liso vascular que parecen ser mediadas a través de vías de potencial redox intracelular<sup>22</sup>. Ligeras hiperuricemias en ratas normales inducen a través del ácido oxónico (inhibidor de la uricasa), hipertensión, enfermedad vascular intrarenal e injuria renal. La activación del SRA y la disminución de la actividad de sintasa de óxido nítrico contribuye a la hipertensión y nefropatía mediada por el ácido úrico<sup>18</sup>. En humanos se ha confirmado la asociación de hiperuricemia con disfunción endotelial e incremento de la actividad del SRA<sup>23</sup>. Un posible rol de la insulino-resistencia como un común precursor de hiperuricemia e hipertensión también ha sido propuesto<sup>24</sup>. Nuestra data no puede probar causalidad o invocar un mecanismo en particular. Aun cuando de manera especulativa podríamos decir que el incremento del riesgo en el cuartil superior pudiese reflejar el descenso de la actividad antioxidante del ácido úrico y el rol del ácido úrico induciendo enfermedad vascular e hipertensión.

Una de las limitaciones de este estudio incluye la ausencia en la base de datos sobre características potencialmente importantes, como es la ingesta alta de purinas en la dieta la cual está asociada con altos niveles de ácido úrico, antecedentes familiares entre la población de hipertensión, peso al nacer, marcadores subclínicos de aterosclerosis (por ejemplo, ultrasonografía carotídea) y/o marcadores de inflamación.

En conclusión, el presente estudio muestra una asociación independiente entre los niveles de ácido úrico sérico y la prehipertensión en una muestra representativa de adultos



del estado Zulia. Nuestros hallazgos permiten extender las observaciones de otros estudios, e indica que el ácido úrico sérico podría ser considerado un marcador independiente de riesgo para prehipertensión.

## Referencias

1. Johnson RJ, Kang D-H, Feig D, Kivlighn A, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;1:1183-1190.
2. Cannon PJ, Staton WB, Dermatin FE, Sommer SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hipertensión. *N Engl J Med*.1966;275:457-464.
3. Mohamed, FA. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet*. 1879;1:399-401.
4. Haig, A. On uric acid and arterial tension. *British Medical Journal*. 1889;1:288-291.
5. Feig DI., Kang D-H., Johnson RJ. Uric acid an cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-1821.
6. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hipertension* 2005;45:34-38.
7. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:287-292.
8. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Osaka K. Serum uric acid and risk for hipertensión and Type 2 diabetes in japanese men: the Osaka Health Survey. *J Hypertens* 2001;19:1209-1215.
9. Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens* 2007;25:1583-1589
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al., Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
11. Shankar A, Klein R, Klein BE, Nieto FJ. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: population-based cohort study. *J Human Hypertens* 2006;20:937-945.
12. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005;45:28-33
13. Perlstein TS, Gumieniak O, Gordon W, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, Weiss S, Litonjua A. Uric acid and the development of hypertension: The normative aging study. *Hypertension* 2006;48:1031-1036.
14. Lee JE, Kim YG, Choi YH, Huh W, Kim DJ, Oh HY. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006;47:962-967.
15. Sparrow D, Garvey AJ, Rosner B, Thomas HE Jr. Factors in predicting blood pressure change *Circulation* 1982;65:789-794.
16. Culleton BF, Larson MG, Kannel Wb, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
17. Feig DI, Kang D-K, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-21
18. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38:110-116.
19. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, López-Molina R, Nephomuceno T, Soto V, Avila-Casado C, Nakagawa T, Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Franco M. Effect of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hiperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F1238-1244.
20. Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J, Kang D-H. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension* 2005;45:18-20.
21. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang D-H, Feig DI, Herrera-Acosta J. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:431-440.
22. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, Wamsley A, Sheikh-Hamad D, Lan YY, Feng L, Johnson RJ. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003;41:1287-1293.
23. Mercurio G, Vitale C, Cerquetani E, Zoncus S, Deidda M, Fini M, Rosano GM. Effect of hiperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004;94:932-935.
24. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *QJM* 2000;93:707-713.

Diabetes Internacional es una revista científica que publica las investigaciones en Nefropatía, disfunción endotelial, cirugía, trastornos psiquicos, patología cardiovascular, retinopatía, nuevas insulinas, fármacos antidiabeticos en proceso de investigación básica y clínica, de nuestro país y América Latina, así como la investigación en otras ciencias básicas como Bioquímica, Fisiología, Fisiopatología e Inmunología en el área de diabetes.

E-mail: [diabetesinternacional@gmail.com](mailto:diabetesinternacional@gmail.com)

# Diabetes Internacional

