

# Acido úrico: Diabetes e hipertensión

*Uric acid: Diabetes and hypertension*

Freddy Contreras<sup>1</sup>, Mary Lares<sup>2</sup>, Luis Magaldi<sup>3</sup> y Manuel Velasco<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Médico Internista, Profesor Fisiopatología, FM-UCV, Caracas, Venezuela. Centro Médico Docente Los Altos Carrizal-Miranda.

<sup>2</sup>Biólogo Dra. y Profesor Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina y Coordinador del área de investigación del Servicio de Endocrinología. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela.

<sup>3</sup>Farmacéutico, Máster en Farmacología, Profesor Farmacología Caracas, Venezuela. FM-UCV, Caracas, Venezuela.

<sup>4</sup>Farmacólogo clínico. Profesor Titular de Farmacología. Escuela de Medicina JM Vargas-UCV  
E-mail: sicontreras@cantv.net

Recibido: 15/09/2010

Aceptado: 01/11/2010

## Resumen

La relación entre ácido úrico y enfermedad coronario se ha reconocido desde hace mucho tiempo, así tenemos que al comparar individuos normouricémicos, los pacientes con hiperuricemia tenían un riesgo medio de padecer cardiopatía isquémica o HTA esencial 10 veces mayor. Los sujetos hipertensos también presentan un riesgo mayor de padecer gota y, de hecho, la incidencia de gota es tres veces superior en la población hipertensa que en los sujetos normotensos. Además, de su asociación con los eventos cardiovasculares, la hiperuricemia también se ha asociado con DM y resistencia a la acción de la insulina y con otros componentes del síndrome de resistencia a la misma. Por tal motivo, surge el interés de comprobar la interacción entre ácido úrico diabetes e hipertensión en sujetos sanos, diabéticos tipo 2 e hipertensos. A tales efectos, se diseñó una investigación de tipo observacional comparativo y transversal. La población objeto del estudio fue seleccionada de la consulta de Diabetes del Departamento de Medicina Interna del Hospital Victorino Santaella en los Teques, estado Miranda, desde febrero del 2008 hasta Diciembre de 2009. Se seleccionaron mediante criterios de inclusión 75 sujetos, mayores de 30 años, y menores de 60 años tanto de sexo masculino como femenino, distribuidos en tres grupos: 25 sujetos sanos, 25 diabéticos tipo 2, y 25 sujetos hipertensos. A todos los sujetos se les midió: Peso, talla, Índice de masa corporal (IMC), cintura y cadera y relación cintura abdominal (CA), presión arterial sistólica (PAS), Presión arterial diastólica (PAD) y Presión arterial media (PAM), Variables bioquímicas: previo ayuno de 12 horas Insulina, Glucemia, Hemoglobina glicosilada HbA1c,

HOMA-IR y Ácido úrico; Mediante la estadística descriptiva (media, desviación estándar, frecuencias y porcentajes) se realizó el estudio de las variables hemodinámicas y bioquímicas. Asimismo, a las variables que seguían una distribución Normal se aplicó la prueba "t" de Student para muestras pareadas y para aquellas variables que no atendieron a una distribución Normal se aplicó la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Las correlaciones entre los diferentes puntos se basaron en coeficientes de correlación no paramétricos de tipo seriadas. Finalmente, se consideró como valor estadístico significativo si  $p < 0,05$ . El incremento de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico en respuesta a un posible aumento crónico del estrés oxidativo podría ser un predictor de futuros desordenes o complicaciones que sufren los individuos sanos. También se demostró que las concentraciones séricas de ácido úrico son un potencial indicador de riesgo de hipertensión arterial. Los pacientes diabéticos presentaron niveles elevados de ácido úrico, posiblemente atribuibles a un aumento crónico del estrés oxidativo. Los valores elevados de ácido úrico pueden ser útiles como indicadores precoces de disfunción endotelial. Debe instaurarse tratamiento nutricional y farmacológico a todo sujeto con valores de ácido úrico mayor de 6 mg/dl en sangre, sin duda razonable alguna. Deben ser objeto de un seguimiento periódico aquellos sujetos con valores de ácido úrico entre 4 y 6 mg/dl por su potencial iniciación de inflamación-estrés oxidativo y disfunción endotelial.

**Palabras Clave:** Acido úrico, HTAS, Diabetes tipo 2, disfunción endotelial, Estrés Oxidativo

## Abstract

The relationship between uric acid and coronary disease has been recognized for a long time, so we need to compare individuals normouricemic, patients with hyperuricemia had an average risk or essential hypertension, ischemic heart disease 10 times higher. Hypertensive patients are also at increased risk of gout and, in fact, the incidence of gout is three times higher in the hypertensive than in normotensive subjects. In addition to its association with cardiovascular events, hyperuricaemia has also been associated with DM and resistance to insulin and other components of the syndrome of resistance to it. Therefore, interest arises to check the interaction between diabetes and high blood uric acid in healthy subjects and hypertensive type 2 diabetics. To this end, we designed a comparative observational research and cross. The study population was selected from the query of Diabetes, Department of Internal Medicine Victorino Santaella on Teques, Miranda, from February 2008 until December 2009. Were selected by inclusion criteria 75 subjects, aged 30 and under 60 years both male and female, divided into three groups: 25 healthy subjects, 25 type 2 diabetics, and 25 hypertensive patients. All subjects were measured: weight, height, body mass index (BMI), waist-hip ratio and waist circumference (AC), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP), biochemical variables after 12-hour fasting insulin, blood glucose, glycated hemoglobin HbA1c, HOMA-IR and uric acid; Using descriptive statistics (mean, standard deviation, frequencies and percentages) was carried out to study the hemodynamic and biochemical variables. Also, the variables that follow a normal distribution test was applied t-test for paired samples and for those variables that did not respond to a normal distribution was applied nonparametric Wilcoxon test. The correlations between the different points were based on nonparametric correlation coefficients of serial type. Finally, it was considered statistically significant if  $p$  value  $<0.05$ . Increased plasma concentrations of uric acid in response to a possible chronic increase in oxidative stress may be a predictor of future disorders or complications experienced by healthy individuals. It was also shown that serum uric acid are a potential indicator of risk of hypertension. Diabetic patients had elevated levels of uric acid, possibly attributable to a chronic increase in oxidative stress. High levels of uric acid may be useful as early indicators of endothelial dysfunction. Should be established nutritional and pharmacological treatment to all subjects with uric acid values greater than 6 mg / dl in blood, without any reasonable doubt. Should be regularly monitored subjects with uric acid values between 4 and 6 mg / dl for its potential initiation of inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction.

**Keywords:** Uric acid, HTA, Type 2 diabetes, endothelial dysfunction, oxidative stress

## Introducción

Hace casi 50 años se reconoció que los pacientes con cardiopatía isquémica (p. ej., infarto de miocardio antes de los 40 años) presentaban un aumento de la concentración sérica de uratos (hiperuricemia)<sup>1</sup>. En comparación con individuos normouricémicos, los pacientes con hiperuricemia tenían un riesgo medio de padecer cardiopatía isquémica o HTA esencial 10 veces mayor<sup>2</sup>. Los sujetos hipertensos también presentan un riesgo mayor de padecer gota y, de hecho, la incidencia de gota es tres veces superior en la población hipertensa que en los sujetos normotensos<sup>3</sup>.

Ward HJ<sup>4</sup>, al analizar la base de datos US National Health and Nutrition Survey (NHANES III) en pacientes hipertensos con uricemias entre 5,0 y 6,9 mg/dl evidenció que éstos tenían un riesgo relativo (RR) de padecer episodios coronarios de 1,32 y cerebrovasculares de 1,15, ambos significativamente incrementados<sup>4</sup>. Los enfermos con uricemias mayores de 7,0 mg/dl evidenciaron un RR de enfermedad coronaria y cerebrovascular de 2,2 y de 1,5, respectivamente<sup>4</sup>. Estos resultados apoyan que el ácido úrico es un factor de riesgo cardiovascular independiente. En esta mismo orden de ideas, Alderman et al<sup>5</sup> examinaron la experiencia acumulada durante 20 años en 7.978 pacientes con HTA esencial. La uricemia se determinó al comienzo del estudio y cada año. En el análisis multivariante, la uricemia se asoció de forma significativa con la aparición de episodios cardiovasculares en los pacientes hipertensos (*odds ratio* [OR]: 1,22; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,11-1,35)<sup>5</sup>.

Además de su asociación con los eventos cardiovasculares, la hiperuricemia también se ha asociado con DM y resistencia a la acción de la insulina y con otros componentes del síndrome de resistencia a la misma<sup>6</sup>.

Cardona F et al<sup>7</sup>, se propuso estudiar la asociación entre las concentraciones plasmáticas de ácido úrico y el riesgo de diabetes. A tales efectos diseñó un estudio prospectivo con 8 años de seguimiento de 411 sujetos de población general sin alteración del metabolismo de los hidratos de carbono valorada mediante sobrecarga oral de glucosa. Concluye Cardona<sup>7</sup>, el incremento de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico en respuesta a un posible aumento crónico del estrés oxidativo podría ser un predictor de futuros desordenes o complicaciones que sufren los individuos sanos, como es la diabetes tipo 2.

Una propuesta novedosa sugiere que el ácido úrico puede cambiar su actividad química de antioxidante a prooxidante cuando penetra en la placa aterosclerótica, contribuyendo en ese medio a oxidar las lipoproteínas (Johnson R, et al., 2003<sup>8</sup>) en pacientes con síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2; esto ha conducido a proponer que la concentración de ácido úrico mayor de 4 mg/dL en plasma es un signo de alerta en pacientes con elementos de riesgo cardiovascular (Johnson R, et al., 2003<sup>8</sup>).

En el síndrome metabólico, la hiperinsulinemia activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la angiotensina II actúa como un inductor potente de actividad de NADPH que aumenta las especies reactivas de oxígeno (EROX) y O<sub>2</sub> en la íntima-media arterial. Por otra parte, la hiperinsulinemia aumenta la reabsorción de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y urato los cuales aumentan en plasma. En el síndrome metabólico experimental también aumenta el ácido úrico en plasma, concomitantemente con hiperreactividad cardiovascular de origen central al NaCl, e hiperreactividad del miocardio a los agonistas adrenérgicos beta e hipertensión arterial<sup>9</sup>.

La disfunción endotelial en los hipertensos se debe a la excesiva generación de EROX. La sintasa de óxido nítrico se desacopla y el ácido úrico cambia de agente antioxidante a prooxidante, el alopurinol revierte la reducción de la síntesis de óxido nítrico en pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus tipo 2. Los pacientes hipertensos con insuficiencia vascular periférica tienen ácido úrico más elevado en plasma que aquellos que tienen sus arterias periféricas permeables. El aumento del índice de masa corporal se asocia a hiperuricemia, concomitantemente con la insulinoresistencia que se observa en estos enfermos<sup>9</sup>.

El desacoplamiento de la sintasa de óxido nítrico cambia el endotelio a productor de radicales superóxido y radicales libres de oxígeno; este desacoplamiento es causado por muchos factores, entre ellos el aumento de ácido úrico dentro de la placa aterosclerótica, la cual se hace vulnerable a la ruptura y la trombosis vascular. Una propuesta novedosa sugiere que el ácido úrico puede cambiar su actividad química de antioxidante a prooxidante cuando penetra en la placa aterosclerótica, contribuyendo en ese medio a oxidar las lipoproteínas en pacientes con síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2; esto ha conducido a proponer que la concentración de ácido úrico mayor de 4 mg/dL en plasma es un signo de alerta en pacientes con elementos de riesgo cardiovascular<sup>8</sup>.

### **Conexión entre Hiperглиcemia y Toxicidad del Ácido Úrico Tisular**

La glucotoxicidad provocada por aumento de la glicemia constituye una carga oxidoreductora en la pared arterial y su endotelio. La hiperглиcemia produce estrés oxidativo por autooxidación de la glucosa, generación de productos finales de glucosilación y radicales de oxígeno. A todo lo anterior se asocia el estrés reductivo por pseudohipoxia, con acumulación de NADH y NADPH en la íntima de las arterias<sup>10</sup>. Éste estrés óxido-reductivo agota los antioxidantes locales como la superóxido dismutasa, la glutatiónperoxidasa y la catalasa; en estas condiciones, el ácido úrico desarrolla su cambio paradójico de actividad antioxidante a prooxidante, lo cual puede ser detenido con ácido ascórbico. En la placa vulnerable, la cual está sometida a aterosclerosis acelerada, se ha demostrado que la capa íntima es de pH ácido<sup>11</sup>, tiene agotados sus antioxidantes, presenta un aumento de estrés oxidativo y

gran generación de radicales libres de oxígeno; esto se asocia a desacoplamiento de la sintasa de óxido nítrico endotelial y disminución de la producción del ON endotelial (disfunción endotelial). El ON y el ácido ascórbico inhiben la acción prooxidante del ácido úrico durante la oxidación de la LDL-C por cobre en condiciones in vitro<sup>12</sup>.

La insulina y proinsulina tanto individual como sinérgicamente activan el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona. La angiotensina II es un potente inductor de la NADPH oxidasa, la cual aumenta el NADPH, éste a su vez aumenta las especies reactivas de oxígeno (EROX) y el anión superóxido O<sub>2</sub> en las capas íntima-media arterial. Por su parte, la hiperinsulinemia aumenta en el riñón la reabsorción de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y Urato<sup>12</sup>

### **Relación Ácido Úrico e Hipertensión Arterial**

La Hipertensión Arterial (HTA) está asociada parcialmente a la hiperuricemia, porque solo se encuentra en el 25% de los hipertensos no tratados y en el 75% de los pacientes con hipertensión maligna; esta última observada con poca frecuencia en la clínica diaria<sup>9</sup>. Los mecanismos que pueden elevar el ácido úrico en los hipertensos son los siguientes: (a) Reducción del flujo sanguíneo renal que estimula la reabsorción de urato; (b) Isquemia local microvascular; y, (c) Aumento de producción de lactato por la isquemia antes citada, la cual bloquea la secreción de urato en el túbulo proximal, aumento en la degradación de ARN Y ADN lo cual aumenta la síntesis de ácido úrico por acción de la xantina-oxidasa. Todo ello coadyuva a aumentar la producción de EROX que neutralizan el óxido nítrico endotelial y producen disfunción del endotelio vascular<sup>13</sup>. Aparentemente, la sintasa de óxido nítrico se desacopla y produce radicales superóxido en vez de óxido nítrico; por esta razón, el alopurinol y oxipurinol (inhibidores de la xantina oxidasa) revierten la reducción de la síntesis de óxido nítrico endotelial en pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus tipo 2.

Un hecho que preocupa a los médicos que tratan hipertensos en la clínica diaria es que a pesar de controlar la presión arterial con medicamentos, independientemente de que se usen diuréticos, la concentración de ácido úrico en el suero permanece aumentada y se asocia significativamente con la incidencia aumentada de eventos cardiovasculares<sup>14</sup>.

En ratas, la administración de ácido oxónico, un inhibidor de la uricasa que provoca acumulación de ácido úrico, induce hipertensión arterial luego de varias semanas de tratamiento; esta hipertensión se debe a un aumento de renina y reducción de actividad de la sintasa óxido nítrico en el aparato yuxtglomerular. Dicha hipertensión mejora con IECA y con allopurinol, hallazgo que revela la conexión existente entre angiotensina, ácido úrico y aumento de presión arterial (Mazzali, *et al.*, 2001; Ogura, *et al.*, 2004)<sup>15,16</sup>.

Dado que la asociación entre ácido úrico diabetes e hipertensión cada día es más evidente en las consultas de emergencia, hospitalización y consulta externa se plan-

tea el siguiente problema de investigación ¿Cuán elevados se encuentran los valores de ácido úrico en sujetos diabéticos tipo 2 e hipertensos? ¿Cuáles son los efectos de la hiperuricemia en el mantenimiento del estado hipertensivo y del estado hiperglucémico? ¿Los valores de ácido úrico pueden ser útiles como predictores de riesgo cardiometabólico? Estas interrogantes dieron origen a los objetivos que se señalan a continuación.

### Objetivo General

Comprobar la interacción entre ácido úrico diabetes e hipertensión en sujetos sanos, diabéticos tipo 2 e hipertensos.

### Objetivos Específicos

- 1- Determinar las características según edad, sexo, HOMA, HbA1c, ácido úrico y antropometría del grupo de pacientes sanos, diabéticos e hipertensos en condiciones basales.
- 2- Determinar el valor de ácido úrico, glicemia e insulina, en sujetos sanos, hipertensos y diabéticos tipo 2.
- 3- Determinar variables hemodinámicas no invasivas (presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y presión arterial media) en sujetos sanos, hipertensos y diabéticos tipo 2.

## Pacientes materiales y metodos

Se diseñó una Investigación de tipo observacional comparativo y transversal. La población objeto del estudio fue seleccionada de la consulta de Diabetes del Departamento de Medicina Interna del Hospital Victorino Santaella ubicado en los Teques, estado Miranda, en el lapso comprendido entre febrero de 2008 y Diciembre de 2009. El muestreo de la investigación es no probabilístico intencional, mediante criterios clínicos de selección, es decir, criterios de inclusión y criterios de exclusión.

### Criterios de Inclusión:

Diabetes tipo 2 de 5 años desde el diagnóstico  
Hipertensión arterial en tratamiento desde hace 5 años  
Consentimiento del paciente para participar en el estudio  
Edad mayor de 30 años y menor de 60 años

La condición de diabetes fue definida a través de los criterios vigentes de la American Diabetes Association para el 2004, ("Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", 2004), que son los mismos del Comité de 1997 ("Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", 1997)<sup>17</sup> para la clasificación de la diabetes mellitus; e igualmente la condición de hipertensión fue definida con base en las recomendaciones del VII Reporte del Comité Nacional para la Hipertensión (Chobanian et al., 2003)<sup>18</sup>. La hiperuricemia se definió como concentraciones séricas mayores de 7 mg/dl en hombres y hasta 6,5 mg/dl en mujeres.

**El tamaño de la muestra** se calculó con la intención de detectar diferencias significativas entre los grupos estudiados, siempre que estas no excedieran el 10%, a su vez, se asume un nivel de significación de la estimación del 5% y una potencia de estudio superior al 80%, serían necesarios 75 pacientes a incluir en el estudio. De esta manera, se seleccionaron de forma no probabilística intencional, 75 sujetos, mayores de 30 años, y menores de 60 años tanto de sexo masculino como femenino, distribuidos según su condición clínica en tres grupos: 25 sujetos sanos, 25 diabéticos tipo 2, y 25 sujetos hipertensos.

Una vez seleccionada la muestra según criterios clínicos y obtenido el consentimiento informado se pasó a la segunda fase del estudio, empleando un diseño observacional comparativo. El día del estudio los sujetos seleccionados acudieron al laboratorio en las siguientes condiciones: Ayuno de 14 horas; No haber realizado ejercicio físico el día del estudio ni el día anterior; Suspender con 5 días de anticipación, tratamiento antihipertensivo. Suspender hipoglicemiantes orales sólo el día del estudio; Suprimir consumo de carnes rojas y pescados 48 horas previas al estudio.

Los sujetos de investigación fueron examinados de acuerdo al siguiente protocolo:

### a) Variables antropométricas

- i) Medición de peso con Balanza, con capacidad máxima de 200 Kg. El sujeto debe pesarse desnudo o con prenda interior y descalzo. El resultado fue expresado en kilogramos.
- ii) Con barra de altura en centímetros y pulgadas, rango de altura entre 75 - 200 cm. Medición de talla de pie mediante altímetro de la balanza, con paciente descalzo, con el cuerpo erguido en máxima extensión y cabeza erecta, ubicándose de espalda al altímetro con los pies y rodillas juntas, tocando con los talones el plano del altímetro. Se desciende la escuadra hasta tocar con esta el punto más elevado del cráneo (vértex), el resultado fue expresado en centímetros.
- iii) Índice de masa corporal (IMC): relaciona el peso/altura al cuadrado, siendo el índice más útil de masa corporal relativa en adultos. Se utilizó para definir al paciente según el índice de masa corporal los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud<sup>19</sup>.
- iv) Medición de cintura y cadera y relación cintura abdominal (CA) mediante la siguiente técnica: La medición de la CA se realizó alrededor del paciente parado, con el torso desnudo, sin calzado, con los talones juntos y los brazos colgando en espiración completa. La cinta de medición fue de un material no extensible de 2 metros de largo, de 0,5 cm de ancho, colocada perpendicular al eje longitudinal del cuerpo y horizontal al piso. Se tomó como referencia anatómica para la medición una

línea imaginaria en el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca antero superior derecha. La medición se realizó 3 veces. Se consideraron como referentes: Circunferencia de cintura  $\geq$  90 cm para hombres y 80 cm para mujeres para la población latinoamericana<sup>20</sup>

#### b) Variables cardiovasculares no invasivas

- i) Presión arterial sistólica (PAS), Presión arterial diastólica (PAD) y Presión arterial media (PAM), medida con esfigmomanómetro de mercurio y con Dynamap con manguito de 48 x 14 cm, con paciente sentado y los siguientes requerimientos: No haber fumado ni ingerido café 1 hora previo a la medición de P.A; Reposo por 10 minutos previo a la toma de P.A. Se realizó medición en el brazo izquierdo en los pacientes diestros y viceversa, a la altura del corazón, apoyándolo en una mesa, se colocó el manguito alrededor del brazo desnudo, entre el hombro y el codo a 2 tras veces del pliegue del brazo. Se identificó y palpó el latido del "pulso braquial". Sobre este latido, se apoyo la campana del estetoscopio. Se repitió el procedimiento en el brazo opuesto para corroborar que los registros fueran simétricos en ambos brazos<sup>21,22</sup>.
- ii) Frecuencia cardíaca con electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo.

#### c) Variables bioquímicas: Los análisis bioquímicos estudiados, producto de la toma de muestras basal

- 1) Insulina por métodos de RIA, *Radio Immune Assay*. (Ma et al, 1996; Owen y Roberts, 2004)<sup>23</sup>.
- 2) Glucemia: método enzimático colorimétrico, kit comercial de CIENVAR, (Bergmeyer, 1972)<sup>24</sup>
- 3) Hemoglobina glicosilada HbA1c: método de resinas de intercambio iónico enzimático colorimétrico, kit comercial de Laboratorio Bioscience. (Sacks et al., 2002; Trivelli et al., 1971)<sup>25,26</sup>.
- 4) HOMA-IR: calculado según modelo matemático (Matthews et al.1985; Turner et al, 1990)<sup>27,28</sup>.
- 5) Ácido úrico: método enzimático colorimétrico, kit comercial de ROCHE diagnóstico (Kageyama N. 1971)<sup>29</sup>.

#### Técnica e Instrumento para la Recolección de Datos

Como técnica de selección de los pacientes se emplearon la Encuesta, y la Observación estructurada o formalizada y técnicamente asistida en un laboratorio preseleccionado. La preselección de los sujetos de investigación, se realizó mediante el empleo del cuestionario de elaboración propia sobre factores de riesgo cardiovascular de la consulta de diabetes (FRCD) del Departamento de Medicina Interna del Hospital Victorino Santaella, previo consentimiento escrito del paciente, en el lapso comprendido entre Febrero de 2008 y Diciembre de 2009.

Los investigadores realizaron la observación de los sujetos que participaron en el estudio, mediante el empleo de una guía de observación de variables hemodinámicas

no invasivas y antropométricas (VNI-A) a objeto de obtener datos medición de PA, pulso, peso, talla, cintura y cadera asistidos técnicamente con equipos de medición como Esfigmomanómetro, Electrocardiograma, cinta métrica, tallímetro y balanza, todos los equipos previamente calibrados.

#### Análisis Estadístico y Resultados

Mediante la estadística descriptiva (media, desviación estándar, frecuencias y porcentajes) se realizó el estudio de las variables hemodinámicas y bioquímicas. Para comprobar si las variables seguían o no una distribución Normal se aplicó la prueba no paramétrica Kolmogorov-Smirnoff para medir normalidad. En el caso de las variables que obedecieron a una distribución Normal se aplicó la prueba "t" de Student para muestras pareadas y para aquellas variables que no atendieron a una distribución Normal se aplicó la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Las correlaciones entre los diferentes puntos se basaron en coeficientes de correlación no paramétricos de tipo seriadas. Finalmente, se consideró como valor estadístico significativo si  $p < 0,05$

## Resultados

Tabla 1. Características de la muestra según grupos estudiados

Grupos					
Variables	Sanos (1)	Diabéticos (2)	Hipertensos (3)	P	Diferencias entre grupos
N	25	25	25	-	-
Edad (*)	35,6 ± 7,2	44,0 ± 8,4	42,8 ± 7,1	< 0,05	1-2; 2-3
HOMA (*)	1,74 ± 0,95	5,63 ± 3,76	2,41 ± 1,21	< 0,05	1-2; 2-3
HbA-1c (*)	6,31 ± 0,64	7,86 ± 1,62	6,01 ± 0,9	< 0,05	1-2; 2-3
IMC (*)	25,3 ± 3,0	29,6 ± 5,5	28,7 ± 6,1	< 0,05	1-2
ICC (*)	1,00 ± 0,13	0,95 ± 0,06	0,95 ± 0,08	Ns	-
Sexo				Ns	
Masculino	8 (32,0%)	15 (60,0%)	13 (52,0%)		
Femenino	17 (68,0%)	10 (40,0%)	12 (48,0%)		

(\*) Valores expresados como media ± desviación estándar.

A objeto de determinar las características según edad, sexo, HOMA, HbA1c y antropometría del grupo de pacientes Sanos, Diabéticos e Hipertensos, en condiciones basales; como se evidencia en la Tabla 1, se estudiaron 75 pacientes con edades que oscilaban entre 35 y 44 años. Fueron evaluados 39 sujetos de sexo femenino y 36 de sexo masculino. El IMC en la población estudiada fluctuó entre 25,48 y 27,84 Kg/m<sup>2</sup>. La Hemoglobina glicosilada A1c varió entre 6,42 y 8,49% en el grupo general. Asimismo, el índice cintura cadera varió entre 1,00 y 0,95 en la población estudiada. Se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la edad, HOMA, HbA1c e IMC.

**Tabla 2. Variación de la concentración de Glicemia, ácido úrico e Insulina según grupos**

Grupos		Glicemia	Ácido úrico	Insulina
S	N	2	2	2
	H	0	2	6
	D	0	8	2
D	N	2	2	2
	H	2	2	0
	D	8	0	
H	N	2	2	2
	H	0	8	4
	D	0	2	
D	N	5	5	5
	H	2	8	0
	D	7	0	8

Acido úrico:

Valor "p" entre grupos = 0,001

Diferencias entre los grupos según prueba de Bonferroni:

Sanos vs Diabéticos: p = 0,001

Sanos vs Hipertensos: p = ,0001

Diabéticos vs Hipertensos: p = 0,001

Glicemia:

Valor "p" entre grupos = 0,001

Diferencias entre los grupos según prueba de Bonferroni:

Sanos vs Diabéticos: p = 0,001

Sanos vs Hipertensos: p = 0,746

Diabéticos vs Hipertensos: p = 0,001

Insulina:

Valor "p" entre grupos = 0,001

Diferencias entre los grupos según prueba de Bonferroni:

Sanos vs Diabéticos: p = 0,001

Sanos vs Hipertensos: p = ,0001

Diabéticos vs Hipertensos: p = 0,001

En la tabla 2, se observaron diferencias significativas (p < 0,05) en el Ácido Úrico, glicemia e insulina en los grupos Sanos, Diabéticos e Hipertensos del estudio. Al contrastar la condición de Sano vs. Diabético se registraron diferencias significativas (p < 0,001) en la variable Ácido úrico, glicemia e insulina. Resultados semejantes se observaron al contrastar los grupos Sanos vs Hipertensos (p< 0001) en la variable acido úrico e insulina, no así en Glicemia. La comparación entre los grupos Diabéticos vs Hipertensos arrojó diferencias significativas (p< 0001).

**Tabla 3. Variables hemodinámicas: PAS-PAD y PAM Diferencias de los valores según grupos.**

Seguimiento				
Grupos	PAS	PAD30' (2)	PAM	p
Sanos	117 ± 10	72 ± 9	90 ± 8	0,05
Diabéticos	130 ± 14	81 ± 9	99 ± 11	0,05
Hipertensos	145 ± 14	89 ± 10	107 ± 9	0,05

Valores expresados como media ± desviación estándar  
Diferencias entre grupos:

PAS: (p < 0,05): Sanos vs. Diabéticos; Sanos vs. Hipertensos; Diabéticos vs. Hipertensos

PAD: (p < 0,05): Sanos vs. Diabéticos; Sanos vs. Hipertensos; Diabéticos vs. Hipertensos

PAM: (p < 0,05): Sanos vs. Diabéticos; Sanos vs. Hipertensos; Diabéticos vs. Hipertensos

En la tabla 3, se observan diferencias significativas (p < 0,05) en la medición de la Presión arterial sistólica (PAS), Presión arterial diastólica (PAD) y Presión arterial media (PAM). Igualmente, se observan diferencias significativas al contrastar la condición de Sano vs. Diabético, Sano vs Hipertenso y Diabético Vs Hipertenso cuándo se medio la PAS, PAD y PAM.

**Tabla 4. Coeficientes de correlación del ácido úrico con la Presión arterial sistólica, diastólica y Media de los grupos de estudio**

Variables	Sanos		Diabéticos		Hipertensos	
	r	p	R	p	r	p
PAS	<b>0,473</b>	<b>0,017</b>	<b>0,326</b>	<b>0,011</b>	<b>0,255</b>	<b>0,018</b>
PAD	-0,224	0,281	0,038	0,856	-0,059	0,780
PAM	-0,047	0,824	0,489	0,483	-0,041	0,845

La correlación entre ácido úrico y Presiona arterial sistólica, demostró ser positiva,

**Tabla 5. Coeficientes de correlación del ácido úrico con HOMA, Insulina y Glicemia de los grupos de estudio**

Variables	Sanos		Diabéticos		Hipertensos	
	r	p	R	p	r	p
HOMA	-0,163	0,436	<b>0,518</b>	<b>0,008</b>	0,388	0,055
Insulina	-0,315	0,125	0,060	0,775	0,236	0,256
Glicemia	-0,104	0,620	0,155	0,461	-0,203	0,331

El Homa correlaciono solamente en el grupo de pacientes diabético.

# Discusión

Los niveles séricos de ácido úrico (AU), están estrechamente controlados por mecanismos que aportan o reciclan el ácido úrico al plasma (catabolismo de bases nitrogenadas púricas, reabsorción renal) y por su excreción vía renal como sales de urato<sup>30</sup>. La concentración sérica del AU depende del género y puede modificarse con relativa facilidad en diferentes situaciones que afectan la eliminación renal (uso de diuréticos, consumo agudo de alcohol, ejercicio muscular intenso o situaciones de acidosis) y en aquellas que elevan su producción (ayuno prolongado, consumo de vísceras y lisis tumoral)<sup>30</sup>.

En humanos el ácido úrico se genera por acción de la enzima xantina oxidoreductasa (XO) a partir de la xantina y es el producto final del metabolismo de las purinas. La enzima XO, es una molibdoenzima capaz de catalizar la oxidación de hipoxantina y xantina, entre otros sustratos. La xantina oxidoreductasa puede existir en dos formas intercambiables, XO y xantina deshidrogenasa. Esta última reduce NAD+, mientras que la primera utiliza oxígeno molecular, dando lugar a O2 – y H2O2. La actividad xantina deshidrogenasa presente en el endotelio vascular es convertida en XO en condiciones de isquemia e hipoxia

a través de la activación de una proteasa. En el endotelio vascular el sistema XO es una de las principales fuentes de anión superóxido, tanto por su acción directa como a través de la activación de los neutrófilos circulantes<sup>31</sup>. Los niveles de XO en plasma en condiciones normales son mínimos o indetectables, pero en condiciones patológicas, como durante la reperfusión postisquémica y en determinadas enfermedades como la hepatitis, el distress respiratorio del adulto, o la arteriosclerosis, las concentraciones plasmáticas de XO aumentan hasta 1,5 mU/ml<sup>32,33,34</sup>.

La conversión de xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa, puede desarrollarse de forma reversible o irreversible; la primera, implica la oxidación/reducción de la enzima, mientras que la segunda la proteólisis parcial. Ambas isoformas pueden producir el anión superóxido, una especie reactiva potencialmente tóxica. La xantina deshidrogenasa lo produce bajo condiciones especiales, mientras que la xantina oxidasa lo genera normalmente como producto final de su acción<sup>31,32</sup>.

Cuando la sintasa de óxido nítrico (SON) se desacopla, en vez de producir óxido nítrico, el endotelio se convierte en un productor neto de superóxido y radicales libres de oxígeno. Este desacoplamiento puede ser causado por muchos factores como: hiperuricemia, el cambio de urato antioxidante a prooxidante, radicales libres de oxígeno, diabetes mellitus, resistencia insulínica, activación del S-RAA, aumento de angiotensina II, HTA, aumento de endotelina, dislipidemia, aumento de homocisteína y dimetil-arginina asimétrica.

Durante el estudio se observaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en el ácido úrico en los grupos sanos, diabéticos tipo 2 e Hipertensos, igualmente, al contrastar el valor de la glicemia y de la insulina. Es decir, los pacientes diabéticos e hipertensos presentaron una concentración de ácido úrico mayor que los pacientes sanos. Estos datos concuerdan con los reportados por Levey et al, 1999<sup>35</sup>; los cuales demostraron una estrecha relación entre hiperuricemia e hipertensión. Asimismo otros estudios han demostrado que las concentraciones de ácido úrico se correlacionan fuertemente con la presión arterial sistólica y diastólica (Alper et al. 2005, Campo et al. 2003;)<sup>36,37</sup>. En el estudio de Frammingham<sup>38</sup>, los sujetos con hipertensión tenían 3-5 veces más riesgo de desarrollar gota. Solo un estudio previo ha demostrado una asociación positiva entre las concentraciones séricas de ácido úrico y el riesgo de hipertensión (Wasada et al. 1996)<sup>39</sup>. Al correlacionar ácido úrico con presión arterial se obtuvieron los siguientes hallazgos (r: 0,43 con p: 0,017) en el grupo de pacientes sanos; (r: 0,32 con p: 0,01) en el grupo de pacientes diabéticos y (r: 0,25 con p: 0,18) en el grupo hipertenso.

Por otra parte, en la presente investigación se obtuvo un valor de ácido úrico mayor en los pacientes diabéticos ( $p \leq 0,005$ ), lo cual concuerda con resultados de investigaciones similares. El síndrome metabólico es un factor de confusión importante de la relación entre el ácido úrico y

la presión arterial. Se cree que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia resultante son el punto inicial del síndrome. Estudios previos han demostrado que la hiperinsulinemia y otros elementos del síndrome metabólico están asociados con las concentraciones séricas de ácido úrico (Li et al. 1997<sup>40</sup>; Perlstein et al. 2004<sup>41</sup>; Perlstein et al. 2006<sup>42</sup>). Se conoce que la insulina disminuye la excreción renal de ácido úrico y la hiperinsulinemia predice el desarrollo de hipertensión (Yu et al. 2004<sup>43</sup>; Nakagawa et al. 2005<sup>44</sup>). Aunque Nakagawa y Col<sup>45</sup>, sugirieron que la relación entre las concentraciones de ácido úrico y el desarrollo de hipertensión es independiente de las concentraciones de insulina.

La hipertensión está asociada al aumento de ácido úrico en el 75% de los pacientes con hipertensión maligna, hallazgo corroborado en la investigación. Asimismo, la insulina y proinsulina tanto individual como sinérgicamente activan el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona. La angiotensina II es un potente inductor de la NADPH oxidasa, la cual aumenta el NADPH, éste a su vez aumenta las especies reactivas de oxígeno (EROX) y el anión superóxido O<sup>-2</sup> en las capas íntima-media arterial. Por su parte, la hiperinsulinemia aumenta en el riñón la reabsorción de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y Urato.

Este mismo orden de ideas, cabe resaltar que los mecanismos involucrados en el incremento del ácido úrico en los pacientes hipertensos incluyen: Reducción del flujo sanguíneo renal, isquemia local micro vascular, aumento en la producción de lactato por isquemia, la cual bloquea la secreción de urato en el túbulo proximal, aumento en la degradación de ADN y ARN, generando así, un incremento en la síntesis de ácido úrico vía xantino oxidasa<sup>13</sup>.

Si consideramos el valor basal ideal de 4 mg/dl; los pacientes hipertensos y diabéticos presentan valores más altos, hallazgos que concuerdan con estudios que sugieren un mayor riesgo para aterosclerosis. Resultados que corroboran la importancia asignada al ácido úrico como indicador de riesgo cardiovascular pues el mismo se encuentra significativamente elevado en los diabético e hipertensos.

Se ha propuesto tomar la concentración en plasma de ácido úrico en 4 mg/dL como un signo de alerta<sup>8</sup>. Los autores comparten esta premisa y postulan considerar como valores óptimos de ácido úrico valores menores o iguales a 4 mg/dl; Valores entre 4 y 6,0 mg/dl son estados pro inflamatorios susceptibles de recibir tratamiento con antioxidantes y aluporinol, Valores mayores de 6,0 mg/dl deben sin duda alguna ser tratados farmacológicamente para minimizar el riesgo potencial de disfunción endotelial.

Por otra parte, en el síndrome metabólico, la hiperinsulinemia activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la angiotensina II actúa como un inductor potente de actividad de NADPH que aumenta las especies reactivas de oxígeno (EROX) y O<sup>2</sup> en la íntima-media arterial. Por

otra parte, la hiperinsulinemia aumenta la reabsorción de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y urato los cuales aumentan en plasma. En el síndrome metabólico experimental también aumenta el ácido úrico en plasma, concomitantemente con hiperreactividad cardiovascular de origen central al NaCl, e hiperreactividad del miocardio a los agonistas adrenérgicos beta e hipertensión arterial<sup>9</sup>.

El efecto observado en pacientes diabéticos es atribuible al síndrome metabólico asociado en los pacientes con HOMA elevado (HOMA: 5,63 ±3,76 en el grupo de pacientes diabético) y 2,41 1,21 en los pacientes hipertensos.

Ahora bien, la concentración de ácido úrico suele ser mayor en los pacientes portadores de diabetes mellitas tipo 2 (DM2). Los hallazgos obtenidos en la presente investigación así lo demuestran; esta asociación podría estar mediada por el alto estrés oxidativo que presentan los sujetos diabéticos tipo 2<sup>46</sup>. También, está descrito que el estrés oxidativo causa las complicaciones presentadas por individuos con DM2<sup>47</sup>. Se ha demostrado que la producción de radicales libres es el elemento clave en la patogenia de las complicaciones diabéticas<sup>48</sup>.

Un aumento de insulina, ácidos grasos y glucosa puede incrementar la producción de especies reactivas de oxígeno y el estrés oxidativo puede producir un empeoramiento de la acción y la secreción de la insulina, que conduce a la progresión de la DM2. Este incremento de glucosa y/o ácidos grasos induce el aumento del estrés oxidativo a través de un incremento del gradiente de protones y transferencia de electrones al oxígeno, que conduce a la formación de radicales libres<sup>49</sup>. Hay cierta unanimidad en cuanto a la capacidad antioxidante del ácido úrico. Además, resultados de estudios experimentales y clínicos indican que el ácido úrico se incrementa en respuesta al estrés oxidativo.

## Conclusiones

El incremento de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico en respuesta a un posible aumento crónico del estrés oxidativo podría ser un predictor de futuros desordenes o complicaciones que sufren los individuos sanos.

En la presente investigación se demostró que las concentraciones séricas de ácido úrico son un potencial indicador de riesgo de hipertensión.

Los pacientes diabéticos presentan niveles elevados de ácido úrico, posiblemente atribuibles a un aumento crónico del estrés oxidativo.

Los valores elevados de ácido úrico pueden ser útiles como indicadores precoces de disfunción endotelial.

Debe instaurarse tratamiento nutricional y farmacológico a todo sujeto con ácido úrico mayor de 6 mg/dl, sin duda razonable alguna.

Deben ser objeto de un seguimiento periódico aquellos sujetos con valores de ácido úrico entre 4 y 6 mg/dl por su potencial iniciación de disfunción endotelial.

## Agradecimientos

AGRADECIMIENTO: Los autores agradecen el financiamiento al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH-UCV) a través del Proyecto de grupo N° PG-09-6593-2006-2007. I y II Etapa Titulad: Efectos de Metoclopramida y dopamina sobre variables hemodinámicas y sus implicaciones sobre el sistema hormonal y endotelial en sujetos sanos, hipertensos y diabéticos tipo 2.

## Referencias

1. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951;34: 1421-1431.
2. Fessel WJ. High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. Independence from obesity. *Am J Med* 1980; 68: 401-404.
3. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am J med* 1987; 82: 421-426.
4. Ward HJ. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet* 1998; 352: 670-671.
5. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144-150.
6. Kerkalainen P, Sarlund H, Laakso M. Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. *Metabolism* 2000;49:1247-54.
7. Cardona F, Rojo-MG, Almaraz M, Soriguer F, et al. El ácido úrico es un predictor de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la población general. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(2):66-70.
8. Johnson R, Kang D, Feig D, et al. 2003. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 41:1183-1190.
9. Rosa F, Vásquez J, Antequera R, Romero-Vecchione E. Hiperreactividad cardiovascular a la estimulación de la región anteroventral del tercer ventrículo de ratas con síndrome metabólico experimental. *Rev Soc Esp Cardiol.* 2005; 1. 58-70.
10. Hsu SP; Pai MF, Peng YF, Chiang CK, Ho TI & Hung KY. Serum uric acid levels show a J-shaped association with all cause mortality in hemodialysis patients. *Nephrol DialTransplant.* 2004; 19: 457-462.
11. Velasco M, Contreras F, Cabezas GA, Bolívar A, Fouilloux C and Hernández R. Dopaminergic receptors: a new antihypertensive mechanism. *J Hypertens Suppl.* 2002 Jun; 20(3):S55-8.
12. Fouilloux C, Contreras F, et al. Haemodynamical Variables Versus Endothelial Hormones in Hypertensive and Type 2 Diabetic Patients With Endothelial Dysfunction. *American Journal of Therapeutics;* 2010; 17, 306-319.
13. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K et al. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens.*2001;19:1209-1215.
14. Alderman, MH., Cohen, H., Madharan, S., Kivlighn, S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hipertensión*1999;34:144-150.
15. Mazzali, M., Hughes, J., Kim, YG., Jefferson, JA., Kang, DH., Gordon, KL., Lan, Hy., Jonson, RJ. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystalindependent mechanism. *Hipertensión.* 2001; 38:1101-1106.



16. Ogura T, Matsuura K, Matsumoto Y, Mimura YI, Kishida M, Otsuka F, Tobe K. Recent trends of hyperuricemia and obesity in Japanese mal adolescents, 1991-2002. *Metabolism*.2004; 53: 448-453.
17. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: S5-S10.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones PW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT & Rocella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
19. Roche AF. Anthropometrics methods: new and old what they tell us. *Obesity, Organización Mundial de la Salud*, 1984, 8:509-523.
20. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. *Circulation* 2005; 112:2735-52.
21. Contreras F, Rivera M, De la Parte M, Rodríguez S, Méndez O, Papapietro A. et al. Valoración del Paciente Hipertenso. *Rev. Facultad de Medicina-UCV*, 2000; 23: 11 - 18.
22. Fraagachan F, Chuki E y Sanabria A. Manual de Normas y Procedimientos para el estudio del paciente con presión arterial elevada: Hipertenso. 1ª Ed. Editorial Olympia, 2001, Caracas.
23. Owen, WE, Roberts, WL. Cross-Reactivity of Three Recombinant Insulin Analogs with Five Commercial Insulin Immunoassays. *Clin Chem*. 2004 January 1;50(1):257-9.
24. Bergmeyer, HU. Standardization of enzyme assays. *Clin Chem*. 1972 Nov;18(11):1305-11.
25. Sacks, DB; Bruns, DE; Goldstein, DE; Maclaren, NK; McDonald, JM; Parrott, M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2002 Mar;48(3):436-72.
26. Trivelli, LA; Ranney, HM; Lai, HT. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1971 Feb 18;284(7):353-7.
27. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412-419.
28. Turner et al. Measurement of insulin resistance and  $\beta$ -cell function: the HOMA and CIGMA approach. Current topics in diabetes research (eds) F. Belfiore, R. Bergman and G. Molinatti *Front Diabetes*. 1993; Basel, Karger 12: 66-75.
29. Kageyama N. A direct colorimetric determination of uric acid in serum and urine with uricase-catalase system. *Clin Chim Acta* 1971;31:421-426.
30. Luk AJ and Simkin PA. Epidemiology of hyperuricemia and Gout. *Am J Manag Care* 2005;11:S435-42.
31. Bulkley GB. Reactive oxygen metabolites and reperfusion injury: aberrant triggering of reticuloendothelial function. *Lancet* 1994;344:934-6.
32. Mohacsi A, Kozlovsky B, Kiss I, Seres I, Fulop T Jr. Neutrophils obtained from obliterative atherosclerotic patients exhibits enhanced resting respiratory burst and increased degranulation in response to various stimuli. *Biochim Biophys Acta* 1996;1316: 210-6.
33. Giler S, Sperling O, Brosh S, Urca I, De Vries A. Serum xanthine oxidase in jaundice. *Clin Chim Acta* 1975;63:37-40.
34. Tan S, Gelman S, Wheat JK, Parks DA. Circulating xanthine oxidase in human ischemia reperfusion. *South Med J* 1995;88:479-82.
35. Levey A, Bosch J, Lewis J et al.. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*.1999;130:461-470.
36. Alper A, Chen W, Yau L et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*.2005; 45:34-38.
37. Campo C, Ruilope L, Segura J et al. Hyperuricemia, low urine urate excretion and target organ damage in arterial hypertension. *Blood Press*. 2003; 12:277-283.
38. Brand FN, McGee DI, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 11-18.
39. Wasada T, Katsumori K, Saeki A et al. Hyperuricemia and insulin resistance. *Nippon Rinsho*. 1996; 54:3293-3296.
40. Li Y, Stamler J, Xiao Z et al. 1997. Serum uric acid and its correlates in Chinese adult populations, urban and rural, of Beijing. The PRC-USA Collaborative Study in Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology. *Int J Epidemiol*. 26:288-296.
41. Perlstein T, Gumieniak O, Hopkins P, et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int*.2004; 66:1465- 1470.
42. Perlstein T, Gumieniak O, Williams G et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension*. 2006;48:1031-1036.
43. Yu K, Luo S, Tsai W et al. 2004. Intermittent elevation of serum urate and 24-hour urinary uric acid excretion. *Rheumatology (Oxford)*. 43:1541- 1545.
44. Nakagawa T, Tuttle K, Short R et al. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol*.2005;1:80-86.
45. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*.2006;290:F625-F631.
46. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol*. 2003;18:523-30.
47. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*. 2003;52:1-8.
48. Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Piconi L, Quagliaro L, et al. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation*. 2005;111:2518-24.
49. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:816-23.