



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**ÁCIDO ÚRICO COMO MARCADOR DE SÍNDROME METABÓLICO
EN NIÑOS Y ADOLESCENTES MEXICANOS**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

CLAUDIA ALEJANDRA MEDINA LÓPEZ



MÉXICO, D.F.

AÑO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Laura Elizabeth Peniche Villalpando**

VOCAL: **Profesor: María Del Socorro Cecilia Reyna Rodríguez**

SECRETARIO: **Profesor: Aida Xochitl Medina Urrutia**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Martha Patricia Neri Paez**

2° SUPLENTE: **Profesor: Natividad García Escamilla**

EL PRESENTE TRABAJO SE LLEVÓ CABO EN:

***El departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"***

BAJO LA DIRECCIÓN DE: **M. en C. Aida Xochitl Medina Urrutia** _____

SUSTENTANTE (S): **Claudia Alejandra Medina López** _____

Abreviaturas

ADP	Adenosin difosfato
AGL	Ácidos grasos libres
ALT	Alanino aminotrasferasa
ATP	Adenosin trifosfato
AST	Aspartato aminotrasferasa
AU	Ácido Úrico
CCr	Aclaramiento de creatinina
C-HDL	Colesterol de alta densidad
C-LDL	Colesterol de baja densidad
CT	Colesterol total
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
DNA	Ácido desoxiribonucleico
EAC	Enfermedad Arterial Coronaria
EDTA	Ácido etilendiaminotetrácetico
ENN	Encuesta Nacional de Nutrición
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
FAD⁺	Favín adenín dinucleótido
FG	Filtrado glomerular
GGT	γ -glutamilttransferasa
GK	Glicerol cinasa
GLU	Glucosa
GPO	Glicerol-P-oxidasa
GOD	Glucosa oxidasa
GTP	Guanosín trifosfato
HA	Hipoalfalipoproteinemia
HC	Hipercolesterolemia
HISN	Hiperinsulinemia
HTA	Hipertensión arterial

HTG	Hipertrigliceridemia
HOMA-IR	Modelo de análisis homeostático
HSDA	N-(2-hidroxi-3-sulfopropilo)-3,5-dimetoxianilina sódica
IC	Intervalo de confianza
IL-1	Interlucina 1
IL-6	Interlucina 6
IMC	Índice de masa corporal
LDH	Lactato deshidrogenasa
LPL	Lipasa lipoprotéica
MAPK	Proteína cinasa mitógeno activada
MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos 1
MDH	Malato deshidrogenasa
NAD⁺	Nicotinamida adenín dinucleótido (forma oxidada)
NADH	Nicotinamida adenín dinucleótido (forma reducida)
NADP⁺	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (forma oxidada)
NADPH oxidasa	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa
NOs	Óxido Nítrico sintasa
NF-kB	Factor nuclear kappa Beta
ON	Óxido Nítrico
OR	Radio de Odds
ORF	Marco abierto de lectura
PEG	Polietilenglicol
PEPCK	Fosfoenolpiruvato carboxicinasa
PCR	Proteína C-reactiva
PI3-K	Fosfatidil inositol-3 cinasa
PKC	Proteína C cinasa
POD	Peroxidasa
RI	Resistencia a la Insulina

RNA	Ácido ribonucleico
ROS	Especies reactivas de Oxígeno
SM	Síndrome Metabólico
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TAV	Tejido adiposo visceral
TG	Triglicéridos
TNF-α	Interferón α
TOOS	N-etil-N-(2-hidroxi-3-sulfopropil)-3-metilanilina
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
XOR	Xantino oxidoreductosa

Índice general

	Página
I	Resumen..... 9
II	Introducción..... 11
	1. Metabolismo del Ácido úrico..... 11
	1.1 Degradación de nucleótidos y producción de Ácido úrico..... 11
	1.2 Eliminación del Ácido Úrico..... 13
	1.3 Función fisiológica del Ácido úrico..... 14
	2. Factores que determinan la concentración de Ácido Úrico en la sangre..... 15
	2.1 Origen evolutivo de la hiperuricemia..... 18
	2.1.1 Mutaciones en el gen de la uricasa y ventajas evolutivas.... 18
	3. Ácido úrico y alteraciones metabólicas..... 20
	3.1 Ácido úrico, ¿un componente más del Síndrome Metabólico? 21
	3.2 Ácido úrico y alteraciones metabólicas en niños y adolescentes..... 24
III	Planteamiento del problema..... 25
IV	Justificación..... 26
V	Objetivo..... 26
VI	Materiales y métodos..... 27
VII	Resultados..... 36
VIII	Discusión..... 43
IX	Conclusiones..... 49
X	Bibliografía..... 50

Índice de tablas

Tabla	Título	Página
1	Efecto de diferentes factores sobre los niveles de Ácido Úrico.....	16
2	Características generales de la población	36
3	Características generales de la población de acuerdo a terciles de Ácido Úrico	37
4	Características metabólicas de la población de estudio de acuerdo a terciles de Ácido Úrico	38
5	Coefficientes de correlación de Pearson entre las concentraciones de Ácido Úrico y las variables metabólicas estudiadas	39
6	Prevalencia de las diferentes anormalidades metabólicas asociadas con AU >5,63 mg/dl.....	42

Índice de Figuras

Figura	Título	Página
1	Degradación de Ácidos nucleicos de la dieta.....	11
2	Catabolismo de los nucleótidos de purina hasta Ácido úrico	12
3	Eliminación renal de urato en humanos	13
4	Efectos antioxidantes y pro-oxidantes del Ácido Úrico en el medio intracelular y extracelular.....	15
5	Cladogram de la evolución de los homínidos.....	18
6	Mecanismo propuesto por el cual la mutación en el gen de la uricasa proporciona un beneficio en la supervivencia de los homínidos al aumentar la presión arterial.....	19
7	Hiperuricemia y su relación con factores de riesgo cardiovascular.....	20
8	Prevalencia del Síndrome Metabólico de acuerdo al tercil de Ácido Úrico	40
9	Concentración de Ácido Úrico de acuerdo al número de componentes del Síndrome Metabólico	40
10	Análisis de curva ROC de Ácido Úrico para la detección de Síndrome Metabólico	41

I. Resumen

La obesidad es hoy una epidemia global, con una tendencia creciente tanto en países desarrollados como en naciones emergentes, y constituye un componente central del Síndrome Metabólico (SM).

Se ha observado que tanto el SM, como sus componentes individuales son factores de riesgo presentes en la niñez, que pueden permanecer a lo largo de la vida, y desencadenar finalmente en enfermedades como la diabetes y la enfermedad arterial coronaria, por lo que su diagnóstico temprano es de particular importancia.

El ácido úrico (AU) es un analito medido comúnmente en la práctica clínica, asociado con la mayor parte de los componentes del SM, por lo que su medición podría ser de gran utilidad para la detección y prevención tanto del SM, como de sus comorbilidades asociadas.

Hasta donde sabemos, en México no hay estudios que hayan analizado en población pediátrica la asociación entre los niveles de AU y el SM. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue analizar esta asociación, así como determinar el punto de corte óptimo para definir las cifras altas de AU en adolescentes mexicanos. Para ello, se realizó un estudio trasversal en 350 adolescentes de ambos sexos entre 12 a 16 años.

El punto de corte óptimo de AU para identificar SM de acuerdo a la curva ROC (una prueba diagnóstica conocida como Receiver Operating Characteristic), fue de 5.63mg/dl. Con este punto de corte encontramos que los sujetos con AU alto tuvieron una prevalencia 4.4 veces mayor de SM (OR=4.4, 95% IC: 1.7-10.6), independientemente de la edad, el género y el índice de masa corporal (IMC). Observamos un incremento paralelo entre la concentración de AU y la prevalencia de SM y de manera similar, la concentración de AU aumentó acorde al número de componentes del SM. Del mismo modo, prácticamente todas las alteraciones metabólicas determinadas fueron más frecuentes en los adolescentes con AU>5.63, siendo los niveles de la γ -glutamilttransferasa (GGT) y la aspartato aminotransferasa (AST) por arriba de la percentil 75 (p75), así como, la resistencia a la insulina (RI), estimada a través de la relación

triglicéridos/colesterol de alta densidad o TG/c-HDL las anormalidades más frecuentemente observadas (46.5%, 45.5% y 42.4% respectivamente).

Estudios en adultos con SM, han mostrado que la elevación del AU es un predictor independiente de enfermedad cardiovascular. La detección de AU elevado en población pediátrica nos permitiría identificar de manera temprana a sujetos en riesgo. El presente estudio propone utilizar un corte 5.63 mg/dl de AU; el diagnóstico temprano de un factor de riesgo medido cotidianamente en la práctica clínica, así como la implementación de estrategias de prevención primaria, pueden prevenir el surgimiento de futuros casos de diabetes y enfermedad cardiovascular.

II. Introducción

1. Metabolismo del Ácido úrico

1.1 Degradación de nucleótidos y producción de AU

El ácido úrico (AU) es un ácido orgánico débil presente como urato monosódico a pH fisiológico¹. En el organismo humano proviene del catabolismo de nucleótidos (ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos) que pueden proceder de la síntesis *de novo*, de la dieta o del catabolismo de los ácidos nucleicos endógenos (DNA y RNA). Los nucleótidos son utilizados para la síntesis de ácidos nucleicos, la formación de coenzimas (como el flavín adenín dinucleótido (FAD⁺), nicotín adenín dinucleótido (NAD⁺) y el nicotín adenín dinucleótido fosfato (NADP⁺) entre otros, o la síntesis de moléculas con alto contenido energético como el adenosin y el guanosin trifosfato (ATP y GTP respectivamente). Cuando no son utilizados, los nucleótidos se degradan hasta ácido úrico (nucleótidos de purina) o hasta urea y amoníaco (nucleótidos de pirimidina).²

Los ácidos nucleicos provenientes de la dieta resisten el medio ácido del estómago y en el duodeno se degradan a nucleótidos, por acción de nucleasas pancreáticas y fosfodiesterasas intestinales. Posteriormente estos compuestos iónicos son hidrolizados por medio de nucleotidasas específicas y fosfatasas no específicas a nucleósidos, los cuales pueden ser absorbidos en la mucosa intestinal o bien volver a ser degradados a bases libres y ribosa o ribosa 1-fosfato por acción de nucleosidasas y nucleósido fosforilasas (fig1)³

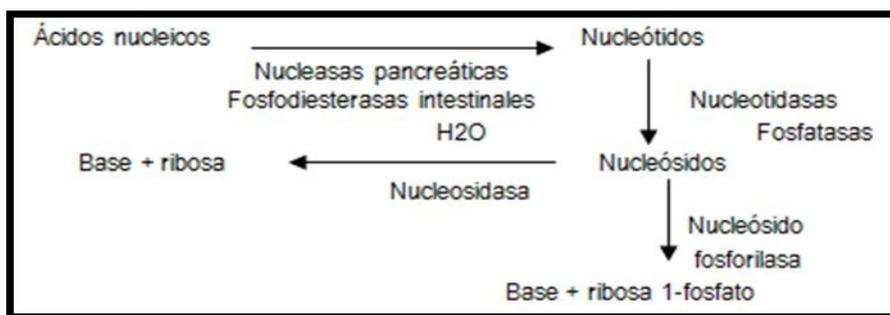


Figura 1. Degradación de Ácidos nucleicos provenientes de la dieta.

Los ácidos nucleicos de origen endógeno también sufren degradación como parte de los continuos recambios celulares, por acción de endonucleasas y fosfodiesterasas, dando lugar a nucleótidos que después serán hidrolizados por medio de nucleotidasas hasta nucleósidos, los cuales también pueden ser reutilizados por los tejidos para la síntesis de nuevos nucleótidos, o bien volver a ser hidrolizados hasta bases nitrogenadas a través de la acción de nucleósido fosforilasas y nucleosidasas.² Las principales vías del catabolismo de nucleótidos se presentan en la figura 2.

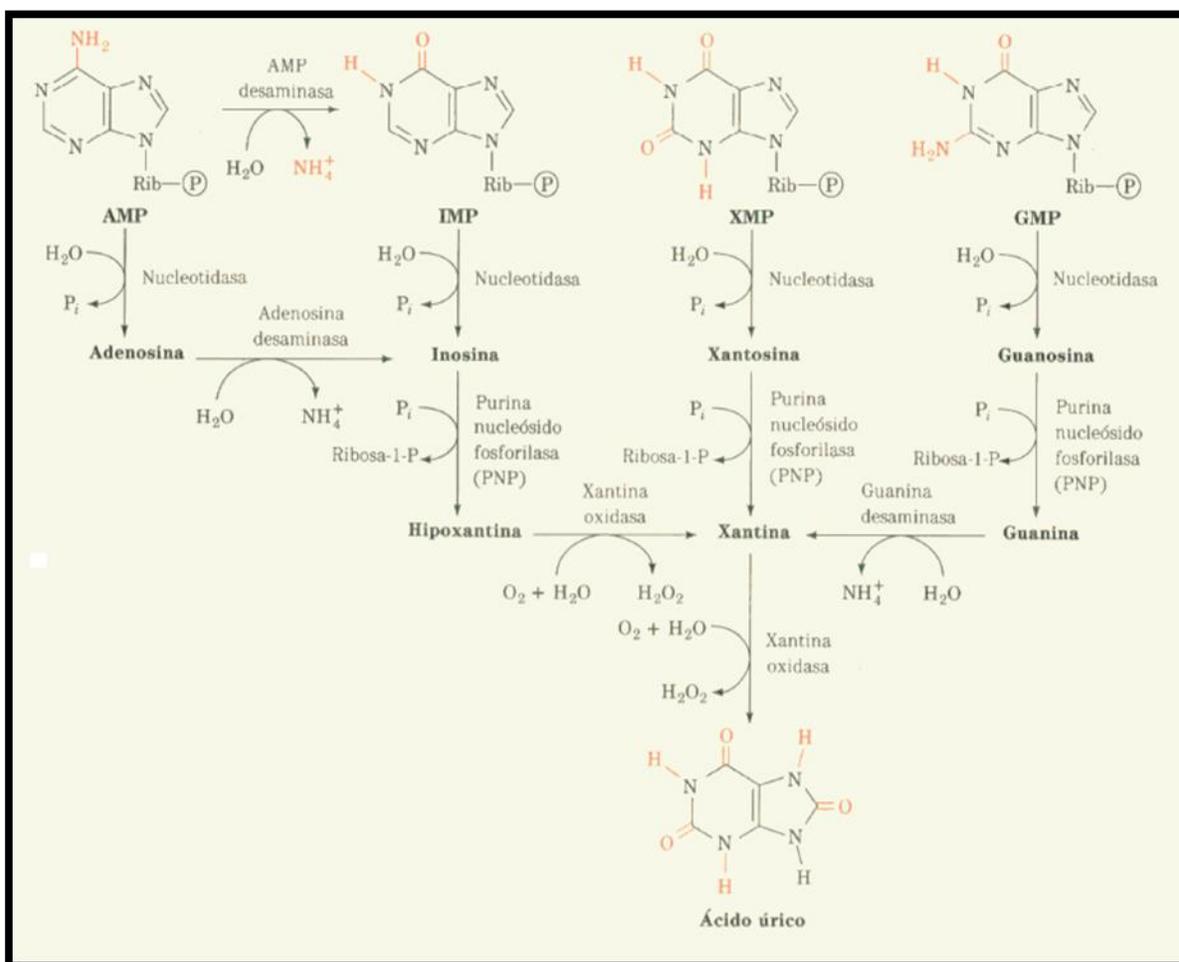


Figura 2. Catabolismo de los nucleótidos de purina hasta ácido úrico.

*Fuente: Voet D, Voet JG & Pratt C W. *Fundamentos de bioquímica*. 2a edición, Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires 2007, p810

1.2 Eliminación del ácido úrico.

En un adulto sano de 70 kg la producción diaria de urato es de aproximadamente de 5mmol ($\approx 840\text{mg/día}$).⁴ El urato es eliminado del organismo siguiendo dos vías: la renal y la intestinal. La vía renal es la más importante, ya que por medio de ésta se elimina aproximadamente el 70% del urato producido diariamente en el organismo, por lo que en el intestino la excreción estimada es alrededor del 30%.^{1,4}

Los uratos plasmáticos se filtran totalmente en los glomérulos, sin embargo la depuración renal es cercana al 10%, lo que sugiere que un complejo conjunto de mecanismos de reabsorción y secreción, tiene lugar en el túbulo proximal;¹ después de ser filtrados, los uratos son totalmente reabsorbidos en el túbulo proximal y posteriormente cerca del 50% del filtrado es secretado y aproximadamente un 40% es nuevamente reabsorbido en el mismo túbulo, de tal modo que sólo un 10% es excretado (figura 3).⁵

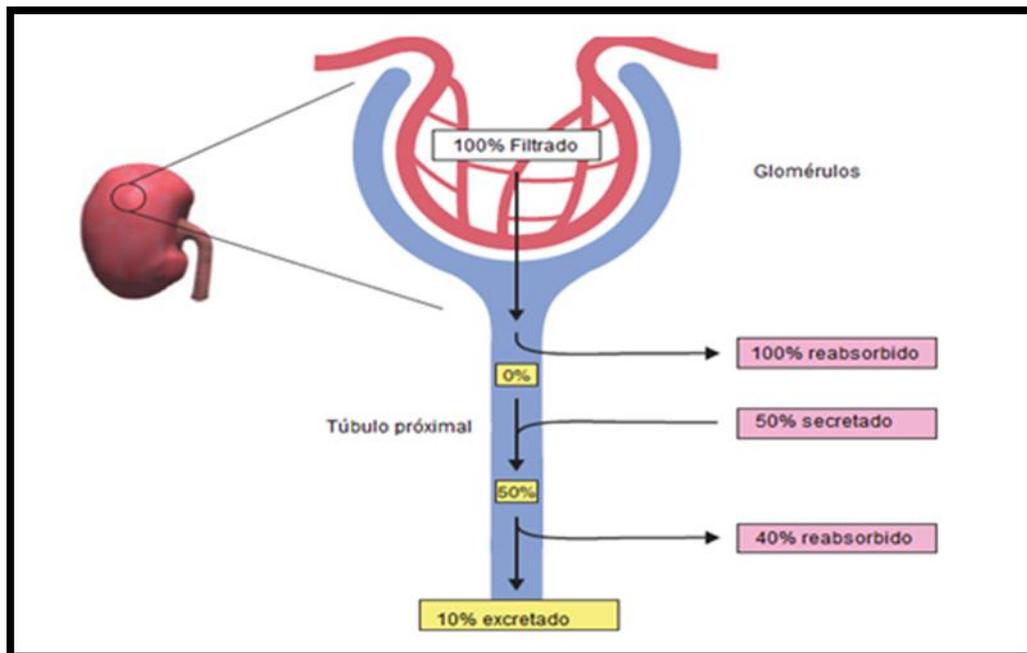


Figura 3. Eliminación renal de urato en humanos.

*Fuente: Alderman MH. Uric Acid and Cardiovascular risk. Current Opinion in Pharmacology. 2002; 2: 127

Dependiendo del pH urinario, en la orina encontramos iones urato o ácido úrico, la presencia de éste último aumenta paralelamente a la acidez de la orina. La eliminación intestinal (uricólisis) se da gracias a la flora bacteriana que metaboliza el urato a dióxido de carbono y amonio.⁴

1.3 Función fisiológica del Ácido úrico

Los efectos biológicos de AU no son del todo claros; sin embargo, existen evidencias^{1,6,7,8} que muestran que el AU puede tener efecto neuroprotector, neuroestimulador, y en el mantenimiento de la presión arterial, además bajo ciertas condiciones actúa como un señalizador endógeno de peligro al ser liberado por las células dañadas o muertas.⁶

El AU puede ejercer un efecto antioxidante capaz de neutralizar diversas especies reactivas y secuestrar metales de transición formando complejos estables;^{1,6,9} no obstante, algunos estudios han mostrado que el AU puede afectar la transducción de las señales intracelulares, llevando a la producción de oxidantes y a la expresión de moléculas inflamatorias, además, puede ser un indicador de obesidad, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, condiciones asociadas al estrés oxidativo.⁷ Por lo que se ha sugerido que el AU podría tener capacidad antioxidante (principalmente en el plasma) y prooxidante (dentro de la célula) (fig 4), características que a su vez podrían depender principalmente del equilibrio entre los agentes oxidantes y antioxidantes presentes en el medio;⁶ por lo que si se altera dicho equilibrio, por ejemplo, por disminución en la concentración de antioxidantes, la capacidad antioxidante total del plasma puede verse afectada, favoreciendo la oxidación del AU y el estrés oxidativo.^{7,10,11}

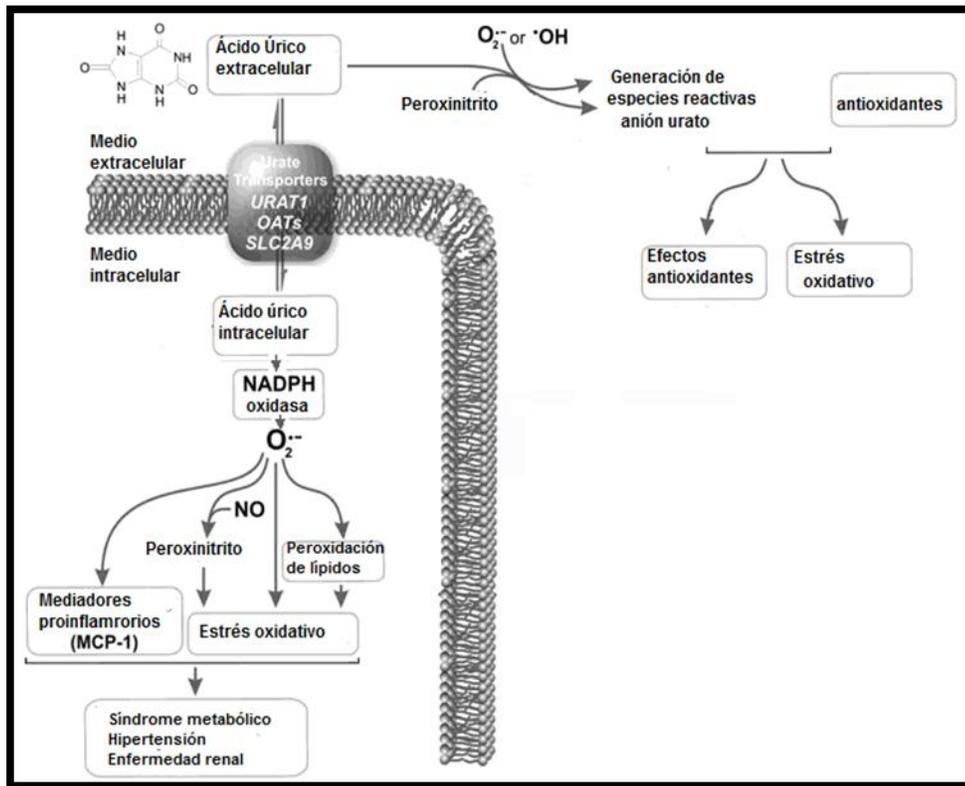


Figura 4. Efectos antioxidantes y pro-oxidantes del ácido úrico en el medio intracelular y extracelular. *Basado en el diagrama de: Miyata T, Eckardt K-U & Nangaku M. *Studies on Renal Disorders*. Edición Ed. Humana Press. 2010, p154

2. Factores que determinan la concentración de AU en la sangre.

La concentración normal de ácido úrico en humanos está alrededor de 4 a 6 mg/dl; sin embargo su concentración plasmática varía dependiendo del género, la edad, la dieta, la raza, la actividad física, el ayuno y diversos factores genéticos, así como con el embarazo y algunos estados patológicos.^{1, 4,8,12}

Se ha observado que en sujetos sanos en edad prepuberal, la concentración de urato en plasma es similar en ambos sexos. La concentración de AU aumenta hacia los 12-15 años, hasta alcanzar los valores reportados en el adulto, etapa en la cual, los hombres presentan valores más altos. En la mujer, el nivel de AU disminuye cerca un 20% durante la primera parte del embarazo y aumenta después de la menopausia, periodo en el cual, la concentración de urato en ambos sexos vuelve a ser parecida, por lo que se

piensa que las hormonas femeninas pudieran actuar como uricosúricos favoreciendo la excreción del AU.⁴

Los hábitos alimenticios también juegan un papel importante, una dieta rica en proteínas y grasas hace que la concentración de urato se aproxime al límite de saturación (solubilidad máxima de 7mg/dl), lo que sugiere que la dieta podría ser la razón por la cual los blancos occidentales y los afroamericanos tienen valores mayores de AU en comparación a los sudafricanos; sin embargo, no hay que descartar la influencia genética, aunque los mecanismos que explican las diferencias étnicas aún no son del todo claras.⁴

Cabe destacar que algunas condiciones patológicas como la hipertensión, la enfermedad renal, la obesidad y la resistencia a la insulina, así como el consumo de determinadas sustancias (medicamentos y alcohol), también pueden influir en las concentraciones de AU, por varios mecanismos involucrados a diferentes niveles. En la tabla 1 se resumen los efectos que tienen ciertas enfermedades, fármacos y otras sustancias sobre las concentraciones de AU.^{12,13,14}

Tabla 1. Efecto de diferentes factores sobre los niveles de Ácido úrico (AU)

Factores que incrementan niveles de AU	Mecanismo y efecto
Enfermedad renal	Disminución en la tasa de filtración glomerular.
Obesidad/Resistencia a la insulina (RI)	La insulina promueve la reabsorción de Na ⁺ en el túbulo proximal, la cual está estrechamente ligada a la reabsorción de urato.
Alcohol	Aumento en la producción de urato y disminución de su excreción
Piracinamida	Estimulación del transportador de urato 1 (URAT 1)
Diuréticos	Promueven la reabsorción de urato en el túbulo proximal, puede estimular URAT1

Nicotinato, Lactato, β -hidroxibutirato, acetoacetato	Estimulación de URAT 1
Ciclosporinas	Incremento en la reabsorción tubular renal, asociado con disminución en la filtración glomerular, hipertensión y nefropatía intersticial
Etambutol	Disminución en la excreción renal de urato
β -bloqueadores	Desconocido, (no hay cambios en la excreción renal de urato)
Salicilatos (dosis bajas)	Se incrementan los niveles de AU debido a una disminución en la secreción tubular.
Algunos fármacos antineoplásicos como el Metrotexato	Eleva la concentración de urato debido al gran aporte de purinas que proporciona la destrucción celular

Factores que disminuyen los niveles de urato (uricosúricos)

Tabaquismo	Los fumadores presentan menores valores de AU que aquellos que han dejado de fumar
Fenilbutazona, Probenecid, sulfipirazona, benzbromarona, losartán	Inhibición de URAT1.
Fenofibrato	Disminución en la reabsorción, probablemente por inhibición de URAT 1
Amlodipino	Incremento en la excreción renal de urato
Estatinas (solo atorvastatina y simvastatina)	Incrementa la fracción de excreción de urato.
Metformina y Troglitazonas	Reducción en los niveles de AU debido a que mejora la sensibilidad a la insulina.
Sibutramina y orlistat	Los niveles bajos de AU pueden deberse a: disminución en el peso, mejoría en la función renal, un efecto uricosúrico directo o disminución en la resistencia a la insulina

***Basado en los artículos:** Gagliardi A, Miname MH & Santos R D. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009; 202: p 12; Tsouli S G, Liberopoulos E N, Mikhailidis D P, Athyros V G., & Elisaf M S. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander?. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006; 55: p 1296 **y** Choi H K, Mount DB, & Reginato A M, Pathogenesis of Gout. *Ann Intern Med.* 2005; 143: p 506.

2.1 Origen evolutivo de la hiperuricemia.

El AU que se genera es degradado hasta alantoína por la enzima hepática urato oxidasa (uricasa), lo que resulta en niveles de AU de 0,5 a 1,5mg/dl en la mayoría de los mamíferos. En humanos y grandes simios, las concentraciones de AU están por arriba de estos valores, debido a una serie de mutaciones en el gen de la uricasa que lo hizo no funcional (pseudogen) y de acuerdo con algunos especialistas, probablemente esto significó una ventaja evolutiva ante las demás especies.^{1,9,15}

2.1.1 Mutaciones en el Gen de la uricasa

En el humano, el chimpancé y el gorila, se han encontrado 3 mutaciones importantes en el gen de la uricasa, siendo la mutación sin sentido en el codón 33, la causante de la pérdida de la actividad de la enzima (fig 5).^{15,16} Esta mutación también está presente en el orangután, mientras que en el gibón, se ha detectado una delección de 13 pares de bases que interrumpe el marco abierto de lectura (ORF por sus siglas en inglés).¹⁶

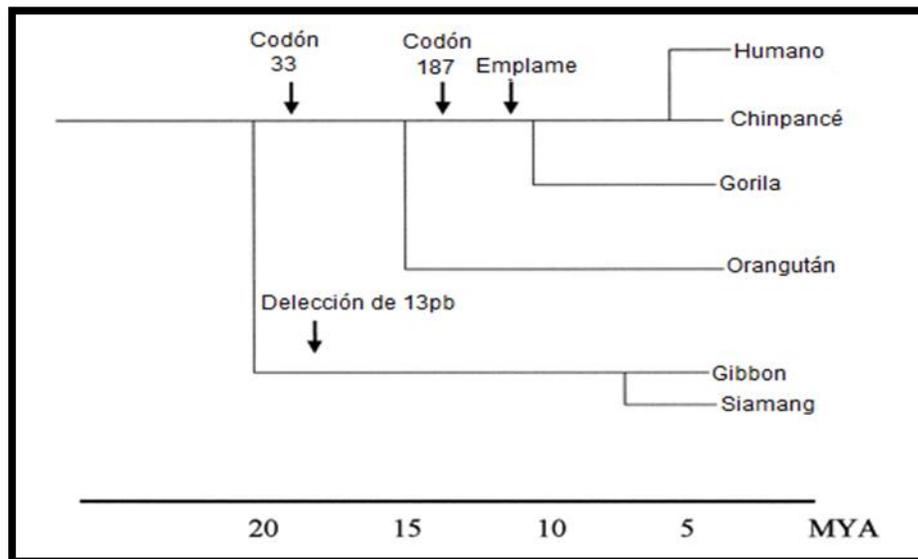


Figura 5. Cladogram de la evolución de los homínidos. *Fuente: Watanabe S, Kang D-H, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, Mazzali M & J. Johnson R. Uric Acid, Hominoid Evolution, and the Pathogenesis of Salt-Sensitivity. *Hypertension* 2002; 40: 356.

Se ha sugerido que la pérdida de función del gen de la uricasa pudo haber traído ventajas para la supervivencia de la especie humana ya que: 1) El AU podría tener un efecto neuroestimulante, que durante la evolución, tal vez permitió un aumento de la lucidez mental e inteligencia.^{9,17} 2) El AU ha mostrado ser un poderoso “pepenador” de especies reactivas de oxígeno (ROS), como el oxígeno singulete ($^1\text{O}_2$), radicales peroxilo ($\text{ROO}\cdot$) e hidroxilo ($\cdot\text{OH}$), este potente efecto antioxidante, pudo ser un mecanismo compensatorio en respuesta a la pérdida de producción endógena de vitamina C; ^{7,8,15} y 3) El AU mantiene la presión arterial en condiciones de baja ingesta de sal al activar al sistema Renina-Angiotensina, (fig 6) ^{9,15} lo que pudo favorecer una mayor perfusión de los lechos vasculares como consecuencia de un aumento en el gasto cardiaco por expansión de los líquidos corporales, permitiendo una mayor perfusión cerebral y por tanto, más oxígeno y nutrientes al cerebro cuando nuestros antepasados asumieron una posición erguida, favoreciendo así el proceso evolutivo. ¹⁸

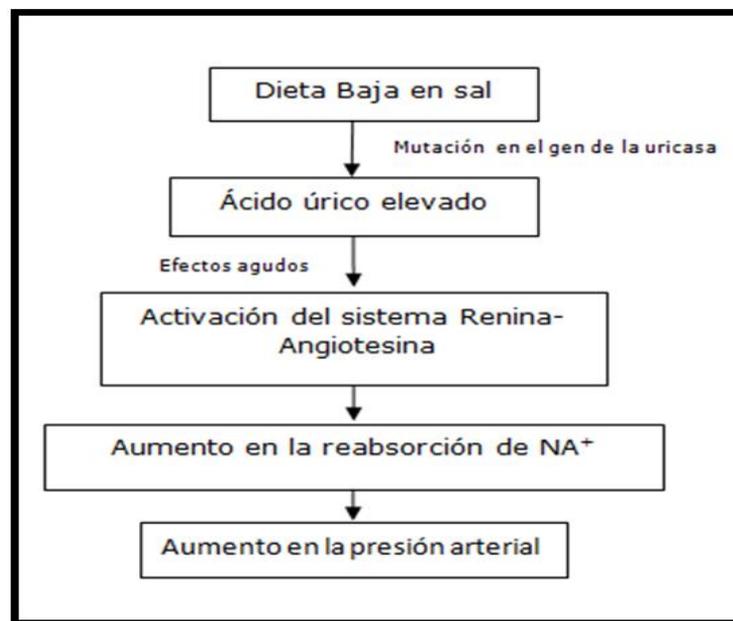


Figura 6. Mecanismo propuesto por el cual la mutación en la uricasa proporciona un beneficio en la supervivencia de los homínidos al aumentar la presión arterial. *Basado en el diagrama de: Watanabe S, Kang D-H, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, Mazzali M & J. Johnson R. Uric Acid, Hominoid Evolution, and the Pathogenesis of Salt-Sensitivity. *Hypertension* 2002; 40: 358.

3. Ácido úrico y alteraciones metabólicas.

Aunque el AU pudo haber traído ventajas evolutivas para nuestra especie, diversos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre la hiperuricemia y diversas alteraciones metabólicas como la hipertensión, la dislipidemia, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, y la obesidad abdominal, todos ellas consideradas factores de riesgo cardiovascular (fig 7)^{12,19,20} y que en su mayoría forman parte de lo que se define como Síndrome metabólico (SM).^{21,22}

El SM es un conjunto de anormalidades cardiovasculares y metabólicas, atribuibles a un mecanismo fisiopatológico en común que es la resistencia a la insulina (RI).²³ Aunque los niveles de AU no son incluidos en la definición del SM, varios estudios ha demostrado una fuerte asociación entre las concentraciones de AU y el SM o sus componentes.^{13,24,25} En las últimas décadas numerosos estudios han informando que la persistencia en la elevación de AU predice el desarrollo de HTA en un lapso aproximado de 5 años, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo.¹⁹

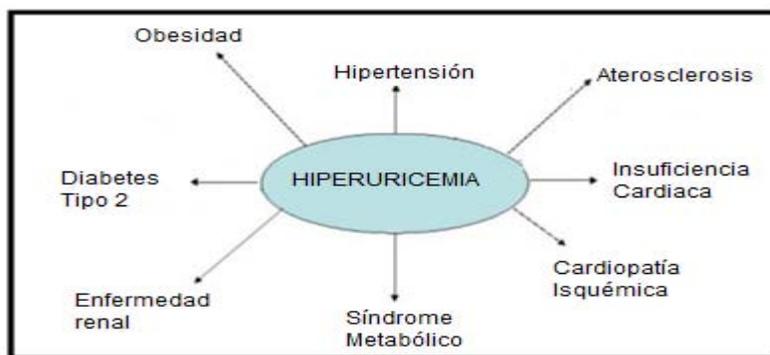


Figura 7. Hiperuricemia y su relación con factores de riesgo cardiovascular.

*Fuente: Rosa F. Leal E, Antequera R, Vazquez J, Romero-Vecchione E et al. Ácido úrico: componente del riesgo cardiovascular en el Síndrome Metabólico. Academia Biomédica digital 2006; 27: 4

Recientemente en un estudio prospectivo en el cual se utilizaron datos del The Framingham Herat Study, Bhole et al.²⁶ encontraron una asociación directa entre las concentraciones de AU y el riesgo de desarrollar diabetes

mellitus tipo 2 (DMT2) y por cada mg/dl de incremento en la concentración de AU, el riesgo de DMT2 aumentó entre un 15 y 20%. Además, diversos estudios clínicos y epidemiológicos, han informado una correlación positiva entre el peso corporal y los niveles de urato,^{27,28,29} así como una relación directa entre la concentración de AU y los niveles de triglicéridos (TG), e inversa con las concentraciones del colesterol de alta densidad (c-HDL, por sus siglas en inglés), siendo la hipertrigliceridemia, la anormalidad lipídica más comúnmente asociada.^{12,30}

3.1 Ácido úrico: ¿un componente más del síndrome Metabólico?

Con excepción de determinados defectos congénitos en el metabolismo de las purinas, como vimos anteriormente, el aumento en los niveles de AU se asocia con factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la obesidad, la dislipidemia y la intolerancia a la glucosa,^{12,24,31,32,33} lo que ha sugerido que el AU podría jugar un papel importante en el desarrollo del SM. Diversos estudios han mostrado que los pacientes con SM cursan con mayores concentraciones de AU (entre 0.5 y 1.5 mg/dl), en comparación con sujetos sanos.^{23,25,34,35} Además, se ha encontrado un aumento paralelo entre la prevalencia del SM y los niveles del AU^{12,24,34,36,37} incluso después de ajustar por confusores potenciales; más aún, se ha observado que a medida que aumenta el número de componentes del SM, las concentraciones plasmáticas de AU son mayores.

Estudios con modelos animales han mostrado que la disminución de los niveles de AU puede prevenir o incluso revertir el desarrollo de los componentes del SM.^{12,13,23,24,34} En humanos, se ha observado un comportamiento similar. En sujetos con hipertensión esencial, sin tratamiento previo, una dieta baja en purinas conjuntamente con el uso de inhibidores de la xantina oxidoreductasa o XOR (enzima que produce AU), reduce significativamente tanto la tensión arterial sistólica como la diastólica (TAS y TAD respectivamente).^{38,39} En este mismo contexto, Butler y

Farquharson,^{40,41} encontraron que el uso del Alopurinol, (un inhibidor de la XOR), mejora notablemente la función endotelial en pacientes con DMT2 e hipertensión leve y de acuerdo a Cappola et al. el alopurinol puede reducir las complicaciones cardiovasculares después de la colocación de un bypass en la arteria Coronaria.⁴²

La participación del AU como factor de riesgo independiente es controversial, por lo que el mecanismo fisiopatológico que pudiera explicar su relación con el SM es complejo; sin embargo, los desórdenes metabólicos asociados tanto con el SM, como con la elevación del AU, tienen componentes patogénicos comunes, como el estrés oxidativo, y la inflamación de bajo grado,⁴³ que pueden, al menos en parte, explicar la asociación.

Existe evidencia que sugiere que parte de los efectos perjudiciales inducidos por el AU son mediados por el estrés oxidativo, el cual, ha sido ligado a la patogénesis de varios desordenes como la aterosclerosis, la hipertensión, la enfermedad renal y parece promover RI en el músculo esquelético y alteraciones en la producción de las diferentes moléculas sintetizadas en el tejido adiposo (adipocinas).⁴⁴ En un estudio realizado con células de aorta de rata, se encontró que la expresión de proteínas quimiotácticas de monocitos como el MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos 1) y la activación del Factor nuclear Kappa Beta (NF- κ B), inducidas por el AU, pueden ser atenuadas por el uso de antioxidantes.⁴⁵ En el 2007, Sautin y colaboradores⁴³, reportaron que durante la diferenciación de los adipocitos, aumenta la captación de AU y la acumulación de ROS, siendo ésta última mediada por la activación de la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa), situación que conduce a estrés oxidativo.⁴⁶

A nivel intracelular el estrés oxidativo induce activación de la proteína cinasa mitógeno activada (MAPK), incremento en la nitrosilación de proteínas, oxidación de lípidos y disminución en la biodisponibilidad de Óxido nítrico (NO).⁴³ En el músculo una depleción intracelular de NO, promueve una disminución en la captación de glucosa,^{13,47} lo que trae como consecuencia

un incremento en la lipólisis del tejido adiposo, con la consecuente liberación de ácidos grasos libres (AGL) hacia la circulación portal,²³ los cuales, en el hígado provocan un aumento en la gluconeogénesis por activación de la fosfoenolpiruvato carboxinasa (PEPCK)⁴⁸ y una vez que son reesterificados a TG, incrementan la síntesis de Lipoproteínas de muy baja densidad ricas TG (VLDL-TG)⁴⁹, las cuales, tienden a pasar más tiempo en circulación debido a una menor depuración, situación que puede favorecer el desarrollo de dislipidemia (niveles elevados de TG y niveles bajos de c-HDL).²³

Se ha propuesto que ciertas especies de lípidos pueden actuar como segundos mensajeros alterando la señalización de la insulina.⁴⁸ En este sentido, se ha observado que la RI en el músculo esquelético durante una infusión de ácidos grasos, aumenta cuando los TG comienzan a acumularse dentro de las fibras musculares.⁵⁰ El exceso de almacenamiento de lípidos intramiocelulares ha sido asociado con la acumulación de moléculas de señalización intracelular como el diacilglicerol o acil CoA⁵¹, ambos producto del metabolismo de ácidos grasos. Estas moléculas pueden activar a la proteína C cinasa (PKC), la cual, fosforila los residuos de Serina de los sustratos del receptor de Insulina (IRS), con la consecuente activación de la vía de MAPK y alteración de la vía de la fosfatidil inositol 3-cinasa (PI3-K), lo que conduciría finalmente a RI.⁴⁹ Además, el aumento en las concentraciones de glucosa y TG, estimulan la secreción pancreática de insulina, llevando a hiperinsulinemia.⁴⁸

En sujetos con SM la hiperuricemia parece ser secundaria a una disminución de la excreción renal de urato, probablemente mediada por la hiperinsulinemia^{23,34} por lo que la elevación del AU podría ser considerada un componente del SM que refleja RI.⁵²

Otros factores que también pueden contribuir a la asociación del AU y el SM están relacionados con el estilo de vida, una dieta rica en carbohidratos complejos, grasas saturadas y en purinas (consumo excesivo de carne y mariscos) puede llevar tanto a SM como a hiperuricemia.¹³ En este mismo

contexto, recientes investigaciones han ligado el consumo de fructosa a niveles elevados de AU y al SM.^{32,53,54}

Sin embargo, a pesar de la creciente evidencia sobre el tema, algunos autores postulan que el incremento en los niveles de AU en sujetos con SM, podría reflejar un mecanismo compensatorio para neutralizar el estrés oxidativo asociado con el SM,^{12,13} por lo que aun está en debate la cuestión de si los niveles elevados de AU son un componente activo o son simplemente un vínculo asociativo con el SM.

3.2 AU y alteraciones metabólicas en niños y adolescentes.

En secciones anteriores, se han mencionado diversos estudios epidemiológicos y clínicos que hacen referencia a la asociación existente entre los niveles de AU y diversas anomalías metabólicas en adultos.^{24,25,55,56,57} En niños, aunque la información es menos abundante, también se ha observado una asociación entre los niveles de AU y los componentes del SM, independiente de la edad, el estado de desarrollo puberal, el grado de obesidad y la etnia.^{20,58,59,60}

Meei Shyuan Lee et al,⁶⁰ reportaron en niños, que por cada mg/dl de incremento en los niveles séricos de AU, el riesgo de desarrollar SM aumenta un 54%, encontrando un riesgo 3.7 veces mayor en los sujetos con $AU \geq 7$ mg/dl. Más aún, estudios prospectivos sugieren una asociación directa en la niñez y adolescencia, entre el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de tener niveles elevados de AU, y desarrollar SM, al llegar a la vida adulta.⁵⁸

III. Planteamiento del problema

La obesidad infantil es una epidemia global, la tendencia creciente de este problema de salud es evidente tanto en países desarrollados como en naciones emergentes.⁶¹ Se estima que entre 1982 y 1990 la prevalencia de sobrepeso y obesidad aumentó entre 2 y 5 veces en países desarrollados.⁶² En México se han realizado 2 encuestas nacionales, la Encuesta Nacional de Nutrición (ENN, 1999)⁶³ que encontró una prevalencia de exceso de peso (sobrepeso y obesidad) de 19.5% en niños de 5 a 11 años, y la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2006)⁶⁴ en donde la prevalencia de exceso de peso observada fue del 26% para niños de la misma edad. Estos resultados indican que en tan sólo 7 años el exceso de peso se ha incrementado en un 33%. Ambos estudios encuentran un incremento progresivo en la prevalencia de exceso de peso, desde los 5 hasta los 11 años de edad. De acuerdo con los resultados de la ENSANUT, uno de cada 3 adolescentes de ambos sexos tiene sobrepeso u obesidad, lo que representa un total de 5 757 400 adolescentes en el país.

La obesidad, particularmente la obesidad abdominal, es un componente central del síndrome metabólico, ya que está estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina y por tanto con los mecanismos fisiopatológicos que originan sus componentes (hipertensión, dislipidemia, y glucosa de ayuno elevada). El diagnóstico temprano del SM es de particular importancia, ya que el estudio del corazón de Bogalusa^{65,66} muestra que los factores de riesgo coronario presentes en la niñez pueden permanecer a lo largo de la vida y predecir el desarrollo de enfermedad arterial coronaria (EAC) en la vida adulta. Estudios en adultos han mostrado que la presencia de SM se asocia con un aumento del doble en tasa de mortalidad por EAC⁶⁷ y un riesgo 5 veces mayor de desarrollar diabetes mellitus.^{68,69}

Una de las dificultades para el diagnóstico del síndrome metabólico en población adolescente es que no hay un consenso respecto a su definición,

sin embargo, es evidente la importancia de establecer métodos diagnósticos sencillos, aplicables en la práctica clínica cotidiana, que nos permitan establecer su diagnóstico.

IV. Justificación

México actualmente ocupa el primer lugar en prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil, lo que aumenta el riesgo de desarrollar las alteraciones metabólicas, comúnmente asociadas al síndrome metabólico, incluyendo la hiperuricemia. Hasta donde sabemos, no hay estudios previos que hayan analizado la asociación existente entre los niveles de AU y el SM en adolescentes mexicanos. Ya que el AU es un analito comúnmente medido en la práctica clínica, conocer su contribución para el diagnóstico temprano del SM podría ser de gran utilidad para la detección y prevención tanto del SM como de las comorbilidades asociadas.

V. Objetivo

El objetivo del presente trabajo fue estudiar si los niveles de AU están asociados con el SM y con cada uno de los componentes que lo integran, así como determinar el punto de corte óptimo para definir las cifras altas de AU en niños y adolescentes mexicanos.

VI. Material y métodos

Población de estudio. En el Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" se realizó un estudio transversal en una escuela secundaria pública de Coyoacán en la Ciudad de México. Se incluyeron estudiantes de ambos sexos de 12 a 16 años que voluntariamente aceptaron participar en el estudio, y cuyos padres previamente firmaron un consentimiento informado. Los estudiantes que cursaban por algún proceso patológico (diabetes, enfermedad tiroidea, renal o hepática), que estuvieron bajo dieta o tratamiento farmacológico, o que tomaran suplementos vitamínicos fueron excluidos del análisis.

De los 510 participantes incluidos, se obtuvo muestra sanguínea de 350. A todos se les aplicó un cuestionario estandarizado para obtener información sobre sus antecedentes personales y familiares de factores de riesgo cardiovascular y de estilo de vida. El estadio de desarrollo sexual fue evaluado de acuerdo a la Escala Tanner mediante autoevaluación.⁷⁰

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto Nacional de Cardiología, por la Coordinación de Investigación del Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y por las autoridades de la Secretaría de Educación Pública.

Antropometría. El peso fue medido utilizando una báscula calibrada con sensibilidad de 0.1 kg, y la talla se midió con una aproximación de 0.5 cm. Con estas medidas fue calculado el índice de masa corporal (IMC) (Kg/m^2). De acuerdo a los criterios propuestos por el International Obesity Task Force (IOTF) un $\text{IMC} < 25 \text{ Kg}/\text{m}^2$ indica peso normal, de $25\text{-}30 \text{ Kg}/\text{m}^2$ sobrepeso, y $>30 \text{ Kg}/\text{m}^2$ obesidad.⁶⁴ La circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica de fibra de vidrio flexible, en el punto intermedio entre la parte inferior de la última costilla y la parte superior de la cresta ilíaca. Se

consideró un perímetro de cintura elevado (obesidad abdominal), cuando éste era mayor a la P₉₀ por cada año de edad y sexo.

Presión arterial. La presión arterial se midió con baumanómetro de mercurio (*Tycos of Welch Allyn*), después de 10 minutos de reposo. A cada sujeto se le tomaron tres mediciones y se reportó el promedio de la segunda y la tercera. La presencia de hipertensión arterial (HTA) se consideró cuando la tensión arterial sistólica y/o diastólica se encontró por arriba de la percentila 95 (TAS y/o TAD >p95), definido por año de edad, centímetro de talla y género.

Análisis de laboratorio. En ayuno de 12 horas y después de un reposo de 20 minutos en posición sedente, se recolectaron aproximadamente 10 ml de sangre venosa [2 tubos vacutainer, uno con EDTA (1mg/ml) para la obtención de plasma, otro libre del anticoagulante para obtención de suero]. El plasma y el suero fueron separados del paquete celular por centrifugación en frío a 2,500 rpm durante 20 min, y distribuidos en alícuotas. Al plasma se le adicionó aprotinina 100KIU/ml y benzamidina 1mM (inhibidores de proteasas). Las alícuotas fueron almacenadas a -70C para su análisis posterior.

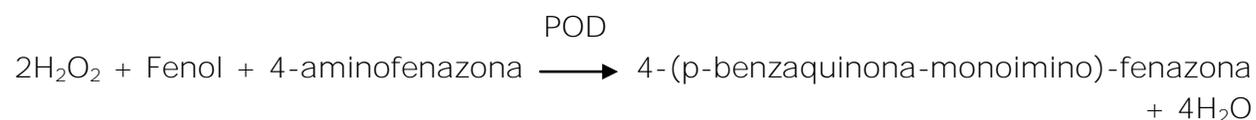
Las concentraciones de glucosa, lípidos, AU, creatinina y enzimas hepáticas [(Alanino aminotransferasa (ALT), Aspartato aminotranferasa (AST) y γ -glutamilttransferasa (GGT)], se obtuvieron a partir de muestras en fresco, las cuales se procesaron en un autoanalizador Hitachi 902 (Boheringer, Mannheim) utilizando estuches enzimáticos comerciales (Roche Diagnostics, Mannheim Alemania). Para el resto de las determinaciones (Proteína C-reactiva e Insulina), se utilizaron las alícuotas de suero y plasma que previamente se guardaron a -70C con conservadores. La precisión y la exactitud de las determinaciones de lípidos y lipoproteínas fue avalado por el Programa de Estandarización del *Center for Disease Control* en Atlanta. Los coeficientes de variación intraanálisis e interanálisis para cada uno de los

analitos, no fueron mayores del 6%, a excepción del intraanálisis de Insulina que fue de 7.3%.

El fundamento y las reacciones que se llevan a cabo para cada determinación se presentan a continuación:

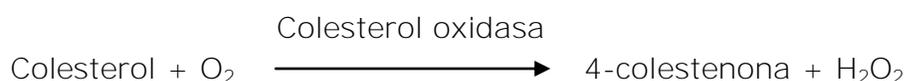
Determinación de glucosa

La enzima glucosa oxidasa (GOD) cataliza la oxidación de glucosa a gluconolactona y peróxido de hidrógeno, el cual, reacciona con la 4-aminofenazona y fenol en presencia de la enzima peroxidasa o POD, (reacción de Trinder), formando la 4-(p-benzaquinona-monoimino)-fenazona un compuesto cromógeno cuya intensidad de color es cuantificada espectrofotométricamente y es directamente proporcional a la concentración de glucosa de la muestra.



Determinación de Colesterol total (CT)

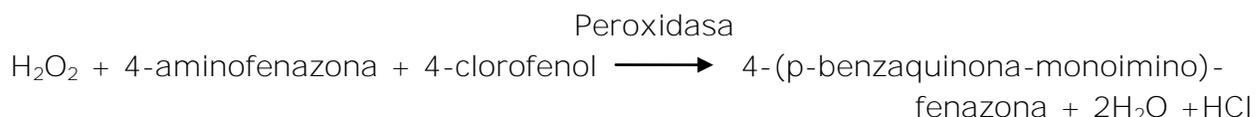
La enzima colesterol esterasa hidroliza los ésteres de colesterol presentes en la muestra produciendo colesterol libre y ácidos grasos. Posteriormente, se favorece la oxidación del colesterol libre mediante la enzima colesterol oxidasa que da lugar a la formación de colesteno y H_2O_2 , el cual es identificado mediante la reacción Trinder.





Determinación de triglicéridos (TG)

Los triglicéridos son hidrolizados enzimáticamente por la lipasa lipoprotéica (LPL) formando ácidos grasos y glicerol. Éste último, mediante la Glicerol cinasa (GK) se fosforila para dar paso al glicerol-3-fosfato y por medio de la Glicerol-P-oxidasa (GPO), libera el peróxido de hidrógeno que se valora mediante la reacción de Trinder, de acuerdo a las siguientes reacciones:



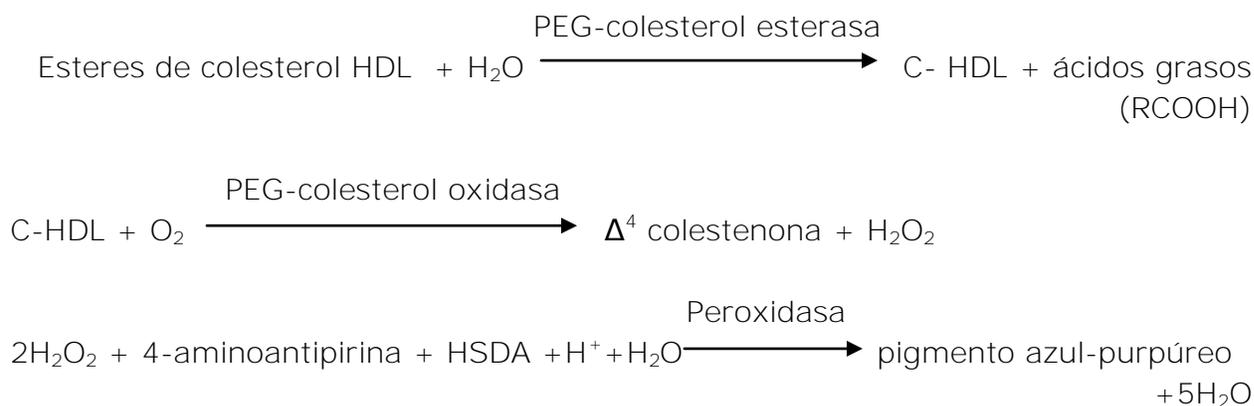
La cantidad de la 4-(p-benzaquinona-monoimino)-fenazona formada es proporcional a la concentración de TG.

Determinación directa de c-HDL (sin pretratamiento de muestra)

Las concentraciones de c-HDL fueron determinadas en plasma, por medio de un método enzimático homogéneo (Roche Diagnostics, Mannheim Alemania), método que permite determinar los niveles de c-HDL sin necesidad de separarlo del resto de las lipoproteínas.⁷¹

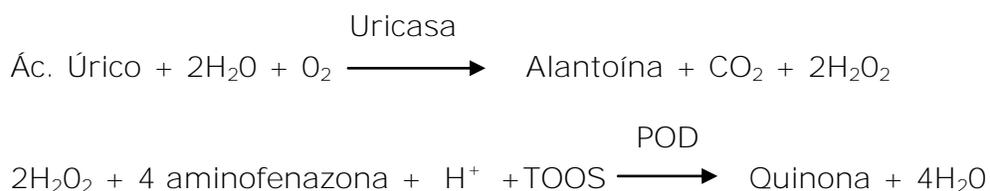
En el ensayo, la colesterol esterasa y la colesterol oxidasa acopladas con polietilenglicol (PEG), actúan preferentemente sobre el colesterol presente en las HDL. Finalmente el peróxido de hidrógeno por acción de la POD,

reacciona con la 4- aminoantipirina y la HSDA (N-(2-hidroxi-3-sulfopropilo)-3,5-dimetoxianilina sódica) para formar un colorante azul purpúreo, cuya intensidad es proporcional a la concentración de C-HDL en la muestra.



Determinación de Ácido Úrico (AU).

El ácido úrico es oxidado por la uricasa a alantoína y peróxido de hidrógeno, que en presencia de la enzima peroxidasa y 4-aminofenazona y la TOOS (N-etil-N-(2-hidroxi-3-sulfopropil)-3-metilanilina) forma un compuesto rojo, cuya intensidad es proporcional a la concentración de ácido úrico en la muestra.



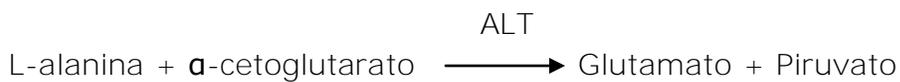
Determinación de creatinina

El método es basado en la reacción de Jaffé, en solución alcalina la creatinina forma un complejo amarillo-naranja con el ácido pícrico. La intensidad del color es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra.



Determinación de la actividad enzimática de ALT

La alanino aminotransferasa (ALT) cataliza la transferencia reversible de un **grupo amino de la alanina al α -cetoglutarato** con formación de glutamato y piruvato. El piruvato producido es reducido a lactato en presencia de lactato deshidrogenasa (LDH) y de la Nicotinamida adenín dinucleótido (NADH), la velocidad de disminución de éste último, es proporcional a la tasa de formación de Piruvato y con ello a la actividad catalítica de ALT en la muestra.



Determinación de la actividad enzimática de AST

La aspartato aminotransferasa (AST) cataliza la transferencia reversible de un grupo amino del aspartato al α -cetoglutarato con formación de glutamato y oxalacetato. El oxalacetato producido es reducido a malato en presencia de malato deshidrogenasa (MDH) y NADH, la velocidad de disminución de éste último es proporcional a la tasa de formación del oxalacetato y con ello a la actividad catalítica de AST en la muestra.



Determinación de la actividad enzimática de GGT

La γ -glutamyltransferasa transfiere el grupo γ -glutamil de L- γ -glutamyl-3-carboxi-4-nitroanilida a glicilglicina, la cantidad de 5-amino-2-nitrobenzoato liberado es proporcional a la actividad enzimática de GGT.



glicilglicina + 5-amino-2-nitrobenzoato

Determinación de proteína C-reactiva (PCR)

La concentración de PCR, se determinó por inmunonefelometría en un nefelómetro BN Pro Spec nephelometer (Dade Behring Marburg GmbH, Germany). En éste ensayo se utilizan anticuerpos monoclonales acoplados a partículas de poliestireno. Los anticuerpos reconocen la proteína presente en la muestra y forman complejos que se cuantifican inmuno-turbidimétricamente, por lo que la intensidad de la luz dispersada es proporcional a la concentración de la proteína en la muestra.

Medición de Insulina.

La insulina se midió a partir de alícuotas de suero conservadas a -70C mediante un radioinmunoensayo en fase solida (Coat-A-count; Diagnostic Products, Los Ángeles CA). Este ensayo consiste en una inmunocompetencia entre la insulina presente en la muestra y la insulina marcada con ¹²⁵I unida a un anticuerpo específico presente en la pared de un tubo de polipropileno. La cantidad de insulina marcada desplazada es proporcional a la cantidad de la hormona presente en la muestra. Cada muestra fue procesada por duplicado e interpolada en una curva patrón incluida en el ensayo.

Estimación del colesterol LDL

El c-LDL fue calculado a partir de la formula de Friedewald modificada por De Long y colaboradores: $c\text{-LDL} = CT - [(TG \times 0.16) + c\text{-HDL}]$, la cual, es válida para valores de triglicéridos hasta 600mg/dl.⁷²

Estimación de la Resistencia a la Insulina

La resistencia a la Insulina (RI) fue estimada mediante el modelo de análisis homeostático (HOMA-RI) (insulina [$\mu\text{U/mL}$] X glucosa [mmol/L]/22.5).⁷³ Ya que en población pediátrica no hay un punto de corte específico para diagnosticar RI, pues los valores de HOMA-RI varían de acuerdo a la edad, el género y el estado de desarrollo puberal.⁷⁴ Al igual que lo sugerido en otras

poblaciones⁷⁵, en el presente estudio, un valor de HOMA-IR por arriba de la p75 de la población (**HOMA-IR \geq 2.75**) se consideró como elevado.

La resistencia a la insulina también puede ser estimada mediante el índice TG/c-HDL^{76,77} valores mayores a 3, son considerados un indicador de RI.

Filtración glomerular

El volumen de filtrado glomerular (FG), se estimó por el aclaramiento de creatinina (Ccr), el cual se calculó mediante la fórmula de Schwartz, utilizada para determinar el Ccr en niños:

$$\text{Ccr (ml/min/1.73m}^2\text{)} = K \times \text{talla (cm)} / \text{Pcr (mg/dl)}^{78}$$

Donde:

Ccr: aclaramiento de creatinina, el cual es expresado en mililitro/minuto/1.73m².

K: La constante K que varía con la edad, obtiene valores de 0.33 en recién nacidos, 0.45 en lactantes a término, 0.55 entre 1 y 12 años, 0.57 para mujeres adolescentes y 0.70 para varones adolescentes.

Pcr: concentración de Creatinina en plasma o Suero.

Definición de Síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular (FRC).

El SM se definió utilizando modificaciones del *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (NCEP ATP III)^{79,80} y las directrices de la *American Heart Association* para la prevención de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la niñez⁸¹. Así, el SM fue definido por la presencia de 3 o más de los siguientes 5 criterios:

- **Hipertrigliceridemia (HTG):** TG \geq 150 mg/dl
- **Obesidad abdominal:** Circunferencia de cintura \geq p90
- **Hipoalfalipoproteinemia (HA):** C-HDL < 40 mg/dl

- Hipertensión (HTA): TAS y/o TAD \geq p95
- Glucosa de ayuno alterada: Glucosa de ayuno \geq 100mg/dL

Otros factores de riesgo cardiovascular y metabólico que se tomaron en cuenta en este estudio y que no forman parte de la definición del SM, fueron:

- Hipercolesterolemia (HC): CT \geq 170 mg/dl
- C-LDL elevado (HDL): C-LDL \geq 110 mg/dl
- Inflamación: PCR \geq p85 (0.85mg/L)
- Hiperinsulinemia: HINS \geq p75 (9.85 μ IU/mL)
- HOMA-IR \geq p75: 2.75

Análisis estadístico

La población fue dividida en terciles de AU. Las variables continuas se muestran como media \pm desviación o error estándar, las discontinuas como mediana [rango intercuartil], y las categóricas como porcentaje (%). Las variables con distribución asimétrica fueron transformadas logarítmicamente para su análisis. Las comparaciones entre terciles fueron realizadas mediante ANCOVA (ajustando por edad, sexo e IMC), o χ^2 según corresponda. La asociación entre el AU y las variables estudiadas, fue analizada mediante el análisis de correlación de Pearson, simple y ajustado por edad e IMC. Finalmente, mediante una curva ROC se obtuvo el punto de corte para la definición de ácido úrico elevado, utilizando al SM como indicador. La independencia de la asociación entre el AU y el SM fue determinada mediante un análisis de regresión logística ajustando por edad, género, e IMC. El análisis de resultados se realizó con el paquete estadístico para Windows SPSS versión 13.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

VII. Resultados

Los valores medios de las variables antropométricas y metabólicas del total de la población estudiada se muestran en la **tabla 2**. Al analizar las prevalencias de algunos factores de riesgo en los sujetos que participaron en el estudio, se encontró que el 50% de los adolescentes tuvieron un IMC normal, mientras que el 30% cursaron con sobrepeso, y el 20% con obesidad. El 25% tuvieron circunferencia de cintura elevada (obesidad central). Encontramos una prevalencia de cifras altas de tensión arterial del 14%, el 18% tuvo cifras altas de TG y 26% concentraciones bajas de C-HDL, un 3.4% cursó con glucemia de ayuno alterada y el 14% cumplió con los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico.

Tabla 2. Características generales de la población.

Variables de estudio	Participantes (n=350)
Edad (años)	13.1±0.9
IMC (kg/m ²)	23.4±4.8
Cintura (cm)	75.9±12.2
TAS (mmHg)	105±9.7
TAD (mmHg)	64.2±7.1
CT (mg/dl)	148.3±25.6
c-HDL (mg/dl)	47±10.8
c-LDL (mg/dl)	83.2±22
TG (mg/dl)	100.5(77.8-137)
Glucosa (mg/dl)	87.1±7.1
Insulina* (UI/mL)	10.9(7.2-15.2)
HOMA-IR*	2.3(1.5-3.3)
Ác. Úrico (mg/dl)	5.3±1.3
Creatinina (mg/dl)	0.7±0.1
ALT (U/L)	15.8±13.2
AST (U/L)	24±10.7
GGT (U/L)	15±8.9
PCR* (mg/L)	0.7(0.3-1.7)

Los resultados se muestran como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartil). IMC=índice de masa corporal, TAS=Tensión arterial sistólica, TAD=Tensión arterial diastólica, CT=colesterol total, LDL=lipoproteína de baja densidad, HDL=lipoproteína de alta densidad, TG=triglicéridos, HOMA-IR=modelo de homeostasis, ALT=alanino aminotransferasa, AST=aspartato aminotransferasa, GGT= γ -glutamilttransferasa, PCR=Proteína C-reactiva. *Mediciones solo en 86 niños para PCR y 152 para Insulina.

Para conocer la relación entre las concentraciones de AU y el resto de los factores de riesgo cardiovascular, se dividió a la población en terciles de AU. La proporción de adolescentes del género masculino, así como el estadio de desarrollo puberal (Tanner), fueron muy semejantes entre los tres grupos (**tabla 3**). Los adolescentes del tercil más alto mostraron un grado de adiposidad general (IMC) y de tipo central (circunferencia de cintura) significativamente mayor. Debido a que la edad, género y el grado de adiposidad son confusores potenciales, el resto de los análisis se ajustaron por estas variables.

Tabla 3. Características generales de la población de acuerdo a terciles de Ácido Úrico

Variables de estudio	TERCILES (T)			P*
	1 n=94	2 n=95	3 n=100	
Ácido Úrico (mg/dl)	4.1±0.1	5.1±0.1†	6.4±0.1†‡	<0.001
Edad (años)	13.1±1	13.2±0.9	13±0.9	0.239
Sexo no. (%)Hombres	48(50.5)	48 (49)	50 (50.0)	0.976
Estadio Tanner no(%)				
I-III	24 (35.5)	9 (14.3)	21(28.0)	
IV	37 (54.4)	42 (66.7)	44 (58.7)	0.124
V	7 (10.3)	12 (19.0)	10 (13.3)	
IMC (kg/m ²)	21.4±3.3	23.5±4.5†	25.5±5.16†‡	<0.001
cintura (cm)	71.7±8.9	75.9±11.9†	80.9±12.9†‡	<0.001

Los resultados se muestran como porcentaje (no%) o media ± desviación estándar. †P<0.05 vs T1, ‡P<0.05 vs T2. IMC=índice de masa corporal; *ANOVA-

En la tabla 4 encontramos los valores medios de los factores de riesgo cardiovascular, de acuerdo al tercil de AU. Tanto la TAS como la TAD, aumentaron de manera paralela al tercil de AU. En cuanto al perfil de lípidos, no observamos diferencias significativas en las concentraciones de CT, c-LDL, ni en el índice aterogénico CT/c-HDL, mientras que los adolescentes del tercil más alto de AU cursaron con concentraciones significativamente menores de c-HDL y una tendencia hacia valores más altos de TG.

En caso de las variables relacionadas con el metabolismo de carbohidratos, observamos que la glucosa tuvo una tendencia hacia valores más elevados para el T3 de AU, una tendencia similar se observó para la insulina y el

HOMA IR, mientras que la relación TG/c-HDL (también considerado indicador de resistencia a la insulina) si alcanzó significado estadístico, aumentando de manera paralela a las concentraciones de AU.

De las tres enzimas de funcionamiento hepático evaluadas (ALT, AST y GGT), únicamente la GGT mostró cifras discretamente mayores para el T3 vs. T1, algo similar se observó para la inflamación sistémica, evaluada mediante la PCR, aunque ésta última no alcanzó significado estadístico.

Finalmente, las concentraciones de creatinina en suero aumentaron significativamente del T1 al T3 y aunque la función renal evaluada mediante el cálculo de filtración glomerular (mediante la fórmula de Schwartz) tendió a disminuir, el deterioro de la función renal no fue estadísticamente significativo.

Tabla 4. Características metabólicas de la población de acuerdo a terciles de Ácido Úrico

Variables de estudio	TERCILES (T)			P*
	1	2	3	
TAS (mmHg)	103.2±0.9	104.1±0.8	107±0.8†‡	0.005
TAD(mmHg)	63.2±0.6	64±0.6	65.4±0.6†	0.049
CT (mg/dl)	148.2±2.7	149.4±2.6	147±2.6	0.803
TG (mg/dl)	104.1±5	115.4±4.8	121.2±4.4	0.055
c-HDL (mg/dl)	48.7±1	47.3±1	44.6±1†	0.019
c-LDL (mg/dl)	82.9±2.3	83.7±2.2	83±2.2	0.959
CT/c-HDL	3.2±0.1	3.3±0.1	3.4±0.1	0.134
TG/c-HDL	2.4±0.2	2.6±0.2	3±0.2†	0.021
HOMA IR	2.7±0.4	2.6±0.4	3.3±0.4	0.067
Insulina(UI/ML)	12.4±1.7	11.8±1.7	14.6±1.6	0.128
Gluc (mg/dl)	86.4±0.7	86.5±0.7	88.5±0.7	0.061
ALT(U/L)	15.8±1.3	15.8±1.2	16±1.3	0.980
AST(U/L)	24±1.1	23.6±1	24.4±1.1	0.856
GGT(U/L)	13.9±0.8	14.2±0.8	16.8±0.8	0.032
PCR (mg/L)	0.64±1.2	0.67±1.2	1±1.2	0.129
Creatinina (mg/dl)	0.68±0.01	0.71±0.01	0.74±0.01†	0.010
Filtración glomerular (ml/min/1,73m ²)	141.04±31.5	138.4±28.2	135.3±27.9	0.395

Los resultados se muestran como media ± desviación estándar. Todos los valores fueron ajustados por edad, IMC y sexo. †P<0.05 vs T1, ‡P<0.005 vs T2. TAS=Tensión arterial sistólica, TAD=Tensión arterial diastólica, CT= colesterol total, TG=triglicéridos, HDL=lipoproteína de alta densidad, LDL=lipoproteína de baja densidad, Gluc=Glucosa, HOMA-IR=modelo de homeostasis, PCR=Proteína C-reactiva, ALT=Alanino aminotransferasa, AST=Aspartato aminotranferasa, GGT=γ-glutamilttransferasa, *Análisis de Covarianza.

Al realizar un análisis de correlación lineal entre las concentraciones de AU y las variables metabólicas (**tabla 5**), observamos una asociación directa y significativa con prácticamente con todas las variables analizadas (a excepción del CT y el c-LDL) y una correlación inversa con el c-HDL. Sin embargo, después de ajustar por edad, sexo e IMC, sólo persistió la asociación directa con las tensiones arteriales (TAS, TAD), cintura, glucosa, AST y GGT, e inversa con las concentraciones de c-HDL.

Tabla 5. Coeficientes de correlación de Pearson entre las concentraciones de AU y las variables metabólicas estudiadas.

Variable	Correlación simple		Correlación ajustada*	
	r	p	r	p
TAS	0.419	<0.001	0.324	<0.001
TAD	0.360	<0.001	0.257	<0.001
IMC	0.317	<0.001	-	-
Cintura	0.359	<0.001	0.179	<0.05
CT	-0.024	NS	-0.058	NS
TG	0.211	<0.001	0.092	NS
c-HDL	-0.267	<0.001	-0.158	<0.05
c-LDL	0.022	NS	-0.030	NS
Glucosa	0.273	<0.001	0.261	<0.001
Insulina	0.424	<0.05	0.260	NS
HOMA-IR	0.275	<0.05	0.063	NS
TG/c-HDL	0.267	<0.001	0.143	<0.05
ALT	0.205	<0.001	0.113	0.056
AST	0.188	<0.05	0.142	<0.05
GGT	0.340	<0.001	0.248	<0.001
Creatinina	0.246	<0.001	0.279	<0.001
PCR	0.327	<0.05	0.114	NS

TAS= tensión arterial sistólica, TAD=tensión arterial diastólica, IMC=índice de masa corporal, CT= colesterol total, TG=triglicéridos, HDL=lipoproteína de alta densidad, LDL=lipoproteína de baja densidad, HOMA-IR=, ALT=Alanino aminotransferasa, AST=Aspartato aminotransferasa, GGT=γ-glutamilttransferasa, PCR= Proteína C-reactiva. *Correlación ajustada por edad e IMC.

La prevalencia de SM mostró un incremento gradual y significativo, paralelo al AU (2.1%, 11.2% y 25%; para los terciles 1, 2 y 3 respectivamente), **figura 8**. De manera similar, la concentración de AU aumentó acorde al número de componentes del SM (**fig 9**) encontrando que los adolescentes

que únicamente tuvieron un componente, tenían una concentración media de AU de 4.9 mg/dl, en tanto que los adolescentes que presentaban los 5 componentes del SM, tuvieron una concentración promedio de 6.8 mg/dl ($p < 0.001$).

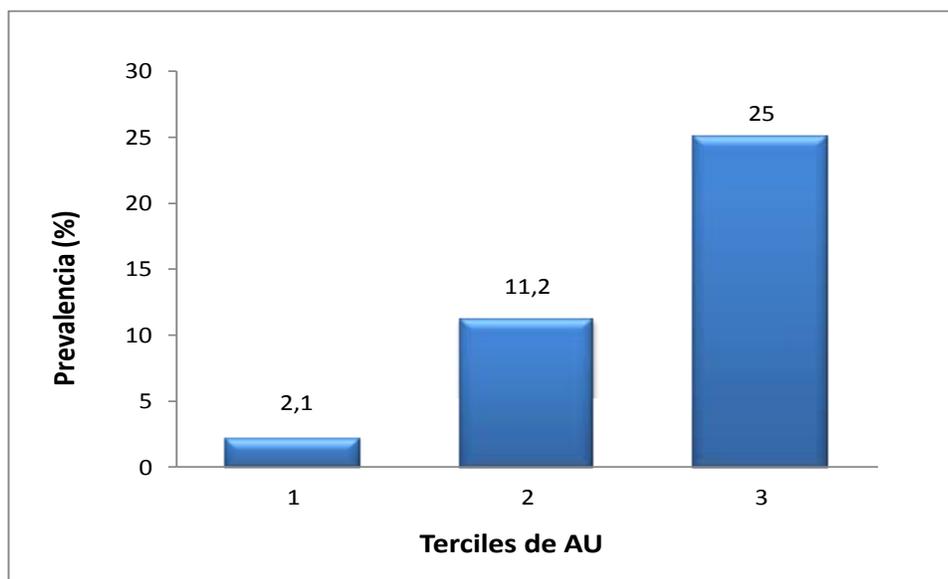


Figura 8. Prevalencia del Síndrome Metabólico de acuerdo a tercil de Ácido Úrico.

* $P < 0.001$ para la tendencia, Chi cuadrada

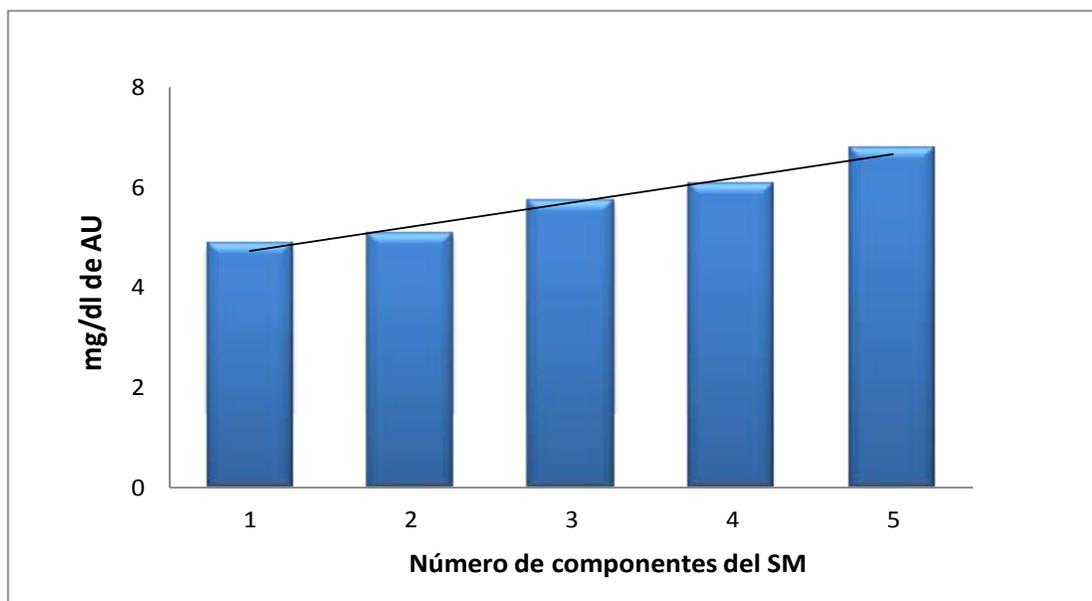
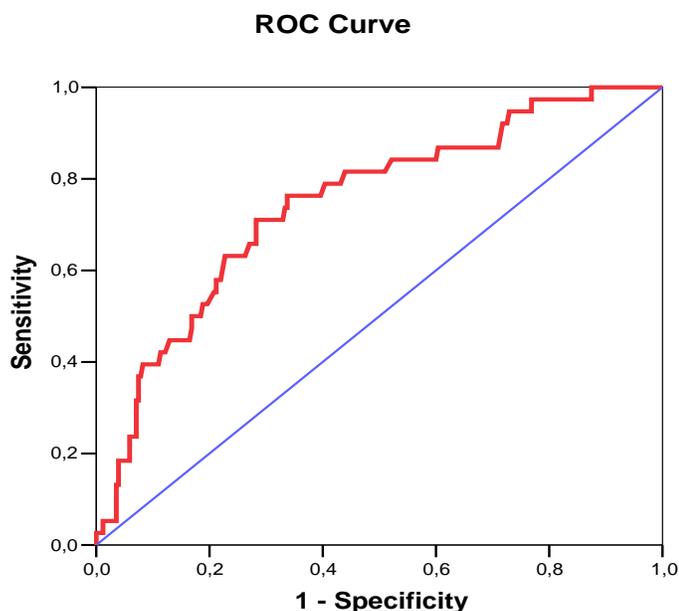


Figura 9. Concentración de Ácido Úrico de acuerdo al número de componentes del Síndrome Metabólico. * $P < 0.001$ para la tendencia. Chi cuadrada.

Con la finalidad de conocer el punto de corte óptimo de AU para identificar SM se realizó una curva ROC (**fig 10**). El punto de corte obtenido fue de 5.63.



Diagonal segments are produced by ties.

Figura 10. Análisis de curva ROC de Ácido Úrico, para la detección de síndrome metabólico.*Sensibilidad: 71%, Especificidad: 72%, Área bajo la curva: (ABC) 75%

Con el punto de corte obtenido, posteriormente se analizó el riesgo de presentar SM, cada uno de los componentes del síndrome y otras alteraciones metabólicas relacionadas con el funcionamiento hepático, la resistencia a la insulina y la inflamación sistémica, así como la prevalencia de estas anomalías metabólicas, entre los adolescentes con AU alto (≥ 5.63), respecto a los que están por debajo de este valor (**tabla 6**), encontrando que en general, los sujetos con niveles por arriba del punto de corte obtenido, tenían un mayor riesgo de presentar dichas alteraciones, por ejemplo, en el caso del SM, estos individuos tuvieron un riesgo de presentar dicho síndrome, seis veces mayor (OR=6.2, 95% IC: 2.9-13.2) que aquellos con valores de AU < 5.63 mg/dl. Sin embargo, ya que el efecto puede estar al menos en parte, mediado por la edad, el género y el IMC, se realizó un análisis de regresión logística, ajustando por estas variables. Después del

ajuste, se encontró que los adolescentes con una concentración de $AU \geq 5.63$ sólo tuvieron un riesgo 4.4, 2.0 y 2.2 veces mayor de presentar SM y niveles de Creatinina y GGT por arriba de la P75, respectivamente (OR=4.4, 95% IC: 1.7-10.6, OR=2.0, 95% IC: 1.1-3.7, y OR=2.2, IC: 1.2-4.2).

En cuanto a las prevalencias, se encontró que cada una de las diferentes alteraciones metabólicas fueron más frecuentes en los adolescentes con $AU > 5.63$, siendo los niveles de GGT por arriba de la P75, la normalidad metabólica más prevalente con un 46.5%, seguida de los niveles de $AST > p75$ con un 45.5% y la relación TG/c-HDL con un 42.4%.

Tabla 6. Prevalencia de las diferentes anomalías metabólicas asociadas con $AU > 5.63 \text{ mg/dl}$

Variables	Prevalencias		Univariado		Multivariado	
	AU<5.6	AU>5.6	OR (IC 95%)	p	OR(IC95%),	p**
c-HDL<40	22.2	34.3	1.8(1.1-3.1)	<0.05	1.1(0.6-2.1)	Ns
TG>150	12.9	27.3	2.5(1.4-4.7)	<0.05	1.8(0.9-3.7)	Ns
Gluc >100	2.1	7.1	3.6(1.03-12.7)	<0.05	2.3(0.6-9.4)	Ns
HTA	6.7	19.2	3.3(1.6-7.0)	<0.05	1.6(0.6-4.0)	Ns
SM	5.7	27.3	6.2(2.9-13.2)	<0.0001	4.4(1.6-12.3)	<0.01
PCR alta	34.7	54.1	2.2(0.92-5.3)	0.07	1.9(0.6-6.4)	Ns
CREAT p75	22.7	38.4	2.1(1.3-3.6)	<0.05	2.0(1.1-3.7)	<0.05
ALT p75	19.2	37.4	2.05(1.5-4.3)	<0.05	1.1(0.6-2.1)	Ns
AST p75	25.1	45.5	2.5(1.5-4.1)	<0.0001	1.8(0.98-3.1)	0.06
GGT p75	16.1	46.5	4.5(2.6-7.9)	<0.0001	2.2(1.2-4.2)	<0.02
TG/c-HDL>3	26.8	42.4	2.0(1.2-3.4)	<0.05	1.3(0.7-2.4)	Ns
CINT alta	17.5	39.4	3.1(1.8-5.3)	<0.0001	1.8(0.7-4.4)	Ns

**ajustado por edad, sexo, e IMC. HDL=lipoproteína de alta densidad, TG=triglicéridos, Gluc= glucosa, HTA= Hipertensión arterial, SM= síndrome metabólico, PCR= Proteína C-reactiva, ALT=Alanino aminotransferasa, AST=Aspartato aminotransferasa, GGT=γ-glutamilttransferasa, CINT= cintura.

VIII. Discusión

En el presente estudio encontramos que las concentraciones de AU se asociaron con la presencia del SM independientemente de la edad, el IMC y el sexo. Estos resultados son consistentes con reportes previos que han mostrado una estrecha relación entre la hiperuricemia y el SM tanto en niños como en adultos;^{58,59,82,83,84} sin embargo, hasta dónde sabemos es el primero en mostrar esta asociación en adolescentes mexicanos.

La prevalencia del SM fue prácticamente nula entre los adolescentes con las concentraciones más bajas de AU (primer tercil, 2.1%), incrementando hasta un 25% en el tercil más alto. De manera similar, la concentración de AU aumentó acorde al número de componentes del síndrome. Resultados semejantes han sido reportados previamente por Ford y Pacifico et al.^{58,59}

En cuanto a las prevalencias de las otras anormalidades metabólicas estudiadas, se encontró que éstas fueron más frecuentes en los adolescentes con AU > 5.63, lo cual, concuerda con la mayor prevalencia de SM observada en esa misma población.

En niños, la hiperuricemia ha sido asociada con diferentes componentes del síndrome metabólico, entre los cuales se incluyen obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, hiperglucemia e hipertensión, asociaciones que se mantienen incluso después de ajustar por los confusores potenciales.^{20,38,58,60,85} En nuestro estudio, encontramos que las concentraciones de AU estuvieron significativamente asociadas con los componentes individuales del SM, así como con el HOMA-IR y las concentraciones de enzimas hepáticas y el grado de inflamación sistémica (cuantificado mediante PCR); sin embargo, después de ajustar por el IMC y la edad, las correlaciones disminuyen y se pierden para algunas de las variables, manteniéndose únicamente para el c-HDL, la circunferencia de cintura, la relación TG/c-HDL, las cifras de tensión arterial y las concentraciones de glucosa, creatinina, AST y GGT.

Las asociaciones observadas han sido explicadas a través de diversos mecanismos, entre ellos se encuentran el estrés oxidativo, y la alteración en la biodisponibilidad del ON. El AU puede inducir ambos eventos al aumentar la actividad de la NADPH oxidasa, complejo enzimático capaz de generar superóxido, especie reactiva que favorece el desacople de la Óxido Nítrico Sintasa (NOs) y consecuentemente reducir la biodisponibilidad del ON;^{43,46} manteniendo así el estrés oxidativo en el endotelio y contribuyendo a hipertrofia y remodelación de la musculatura lisa vascular,¹⁰ acontecimientos que pueden explicar, al menos en parte la presencia de diversos factores de riesgo cardiovascular, como veremos más adelante.

Diversos estudios han mostrado que la hiperuricemia confiere un riesgo incrementado para el desarrollo de hipertensión, independientemente de otros factores de riesgo.^{6,9,10,19} En concordancia con estas observaciones, nuestros resultados muestran un incremento gradual de la tensión arterial, tanto sistólica como diastólica a través de los terciles de AU, y aunque la regresión logística ajustada por IMC, edad y sexo, no mostró un riesgo mayor de presentar hipertensión arterial (HTA) en aquellos sujetos con niveles de AU > 5.63, debido probablemente por el tamaño de la población estudiada (N), se observó en el análisis de correlación, una asociación directa y significativa entre las concentraciones de AU y las cifras de tensión arterial, que permaneció incluso después del ajuste por IMC y edad, lo que sugiere que el AU podría estar contribuyendo al desarrollo de esta patología. Gracias a modelos animales, se sabe que el AU estimula al sistema Renina Angiotensina, y la síntesis de endotelina-1, lo que puede favorecer el desarrollo de enfermedad microvascular renal, condición que ha sido asociada al desarrollo de HTA,^{1,6,9,19} por lo que es posible que la asociación entre el AU y la hipertensión observada en nuestro estudio, esté mediada por diversos mecanismos que podrían interactuar entre sí.

La disminución en la biodisponibilidad del ON, también puede alterar el metabolismo de glucosa al disminuir su captación en el músculo,^{13,47} lo que

trae como consecuencia un aumento en la liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo, lo que promueve una mayor producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDLs) a nivel hepático.⁴⁸ Cuando existe RI, se ha observado una disminución en la actividad de la lipoproteinlipasa, así como una reducción en los receptores de LDL, situaciones que limitan el catabolismo de las VLDLs y la remoción de sus remanentes, traduciéndose finalmente en un incremento en los niveles plasmáticos de triglicéridos.^{48,49,86} Estos mecanismos podrían explicar la mayor concentración de TG y glucosa reportadas entre los adolescentes del tercil más alto de AU, así como la asociación entre los niveles de AU y la concentración glucosa, observada en el análisis de correlación de nuestro estudio.

A nivel renal, el incremento en VLDL se asocia a una menor excreción de AU,^{86,87,88} debido probablemente al efecto aterogénico de los remanentes de VLDLs, los cuales, pueden conducir a cambios tubulointersticiales y a glomerulosclerosis,⁸⁸ situaciones que han sido asociadas con el desarrollo de enfermedad renal crónica inducida por hiperuricemia.^{89,90,91} En varios estudios epidemiológicos se ha encontrado que la hiperuricemia es un factor de riesgo de disfunción renal, tanto en sujetos sanos como en pacientes con hipertensión, diabetes y enfermedad renal crónica previa,^{92,93,94} así el deterioro de la función renal y las lesiones vasculares, que pueden llevar a disminución en la excreción renal de urato y a una mayor síntesis de AU,⁹⁵ perpetuando la hiperuricemia, podrían estar mediadas en parte por esas anomalías lipídicas, independientemente de la formación de cristales intrarenales de urato⁹⁶ y la alteración de la biodisponibilidad de ON.⁸⁸ En nuestro estudio, aunque los niveles séricos de creatinina mostraron un incremento significativo en a través de los terciles de AU y se asociaron con el AU de manera independiente de la edad y el IMC, estos no superan los valores de referencia para adolescentes de 11 a 13 años y de 13 a 15 años (0.53-0.79mg/dl y 0.57-0.87mg/dl respectivamente),⁹⁷ además de que no

se observó una alteración significativa en la filtración glomerular, el cual es un indicador de función renal.

Por otro lado, se ha observado que la excreción renal de urato se relaciona de manera inversa con la resistencia a la insulina.⁹⁸ Más aún, una elevación en la concentración de insulina puede reducir la excreción renal de urato al favorecer su reabsorción renal.^{98,99,100,101,102} En este estudio nosotros observamos un mayor grado de resistencia a la insulina en los adolescentes del tercer tercil, la cual, no alcanzó significado estadístico para el índice HOMA IR, pero sí para la relación TG/c-HDL (ambos indicadores de resistencia a la insulina)^{73,76,77} además, éste último parámetro se asoció con los niveles de AU independientemente de la edad y el IMC, y aunque no se encontró una diferencia significativa en los niveles de insulina entre los terciles, si se observa una tendencia hacia valores más altos.

Numerosos estudios han mostrado una estrecha relación entre la resistencia a la insulina y la obesidad,^{103,104,105} particularmente con la obesidad de tipo central (circunferencia de cintura elevada),^{106,107} mejor evaluada como un exceso en el tejido adiposo abdominal visceral [TAV].^{108,109}

Matsuura F. et al, en un estudio con hombres obesos, encontró que el tejido adiposo visceral (TAV), además de asociarse con una disminución en la excreción renal de urato, está estrechamente relacionado a un incremento en la producción de AU.²⁸ Del mismo modo, el TAV también ha sido asociado a anormalidades metabólicas relacionadas con el perfil de lípidos, (elevación de los TG y disminución en los niveles de c-HDL)¹¹⁰, por lo que el aumento en los niveles de AU y de TG en los adolescentes del tercil mas alto, podría estar mediada principalmente por un aumento en el TAV, y aunque en nuestro estudio no se cuantificó este depósito de grasa, diversas publicaciones han mostrado una estrecha relación entre la circunferencia de cintura y el TAV.¹⁰⁹ En nuestros análisis observamos que la asociación entre el AU y los TG se perdió después de ajustar por IMC y Edad, sugiriendo que la asociación entre el AU y los TG en nuestra población, está mediado por el

exceso de adiposidad. Por otro lado, la asociación entre el AU y la RI, no fue independiente del IMC, lo que apoya la hipótesis de la estrecha relación de estas variables con el grado de adiposidad.

En el caso del c-HDL, nuestros resultados indican que independientemente de la contribución del tejido adiposo (mayor IMC), el AU se asocia inversa e independientemente con el c-HDL. Aunque, las concentraciones bajas de c-HDL pueden ser producto de un incremento en la síntesis de VLDL y aumento en la actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP)¹¹¹ Estudios previos han mostrado una asociación entre el AU y la presencia de partículas pequeñas de HDL, partículas que además de tener una baja capacidad antioxidante,¹¹² han sido fuertemente vinculadas con un elevado estrés oxidativo.^{113,114} Aunque el AU puede funcionar como un potente antioxidante al actuar de manera sinérgica con otros antioxidantes endógenos, bajo determinadas condiciones puede propagar estrés oxidativo.⁶ La asociación inversa entre las concentración AU y el c-HDL, podría deberse a un mecanismo compensatorio al estrés oxidativo relacionado con las partículas pequeñas de HDL, aunado al hecho de que la concentración global de los antioxidantes endógenos pueden disminuir en la obesidad,^{46,115} por lo que el AU, en este caso, puede propagar el estrés oxidativo, pues los radicales urato no son retirados del medio, y actúan como agentes oxidantes en el plasma.

El AU también ha sido vinculado a la presencia de alteraciones hepáticas, y a procesos inflamatorios. Un incremento paralelo entre los niveles de AU y las enzimas de función hepática (ALT, AST y GGT) ^{116,117} ha sido reportado; así como una asociación independiente entre el AU y las concentraciones de proteína C reactiva¹¹⁸ (PCR, indicador de inflamación sistémica). Nuestros resultados parecen confirmar esos hallazgos, pues aunque el análisis de correlación únicamente mostró una asociación independiente entre el AU y la AST así como con la GGT y la regresión logística ajustada por IMC, edad y sexo sólo mosto un riesgo mayor de presentar niveles de GGT > P75, en los

adolescentes con niveles de AU > 5.63, se encontró una tendencia hacia valores ligeramente más altos de las tres enzimas hepáticas y de PCR en el tercil más alto de AU. Se ha sugerido que el exceso de ácidos grasos resulta en un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), que aunado al estrés oxidativo promovido por el AU, conduce a la lipoperoxidación de las membranas de los hepatocitos, a la producción de citocinas inflamatorias y daño a hepático.¹¹⁷ Además, también se ha observado que el AU puede estimular la síntesis de varias moléculas proinflamatorias como el TNF- α , la IL-1 y la IL-6, las cuales estimulan la producción de PCR en el hígado.^{117, 118} Sin embargo, para comprobar si efectivamente el AU puede o no generar de manera directa estas alteraciones, es necesario que se realicen más estudios de este tipo, así como estudios prospectivos que analicen estas asociaciones. Finalmente, dado que, el efecto del ácido úrico sobre la biodisponibilidad del óxido nítrico, conduce a disfunción endotelial, la cual, está asociada a múltiples factores de riesgo cardiovascular y diversas complicaciones incluyendo al proceso ateroscleroso,¹¹⁹ niveles elevados de AU podrían conducir además de las múltiples alteraciones metabólicas ya mencionadas, a Aterosclerosis, de hecho, estudios tanto en adultos,^{120,121} como en adolescentes⁵⁹ parecen apoyar el papel del AU como factor de riesgo cardiovascular independiente, ya que han mostrado la existencia de una asociación entre las concentraciones de AU y grosor de íntima media, el cual, es otro marcador de aterosclerosis temprana.

IX. Conclusión

En conclusión, acorde con los resultados de otros estudios realizados en adolescentes y niños taiwaneses,⁶⁰ japoneses²⁰ y americanos,⁵⁸ nosotros encontramos que las concentraciones de AU se asocian con la presencia del SM independientemente de la edad, el género y el IMC, en una muestra de niños y adolescentes mexicanos.

El punto de corte óptimo de AU para predecir la presencia de SM fue de 5.63 mg/dl; ya que se ha sugerido al AU como un predictor independiente de enfermedad cardiovascular, y dado que su medición se realiza rutinariamente en el laboratorio clínico, además de ser un método sencillo y poco costoso, la utilización de este parámetro para la identificación de adolescentes en riesgo de desarrollar las diferentes anormalidades metabólicas asociadas al SM, así como la implementación de estrategias de prevención primaria, podrían evitar el surgimiento de futuros casos de diabetes y enfermedad cardiovascular.

X. BIBLIOGRAFIA.

- ¹ So A, & Thoren B. **Uric acid transport and disease.** *J Clin Invest.* 2010; 120(6):1791–1799.
- ² Gil Hernández A. **Tratado de Nutrición. Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición.** 2a edición, Ed. Médica Panamericana 2010: 380-390
- ³ Voet D, Voet JG & Pratt C W. **Fundamentos de bioquímica.** 2a edición, Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires 2007: 790-813
- ⁴ Fuentes X, Castiñeiras M J & Queraltó J M. **Bioquímica clínica y patología molecular.** 2ª ed. Ed. Reverte. Barcelona 1998: 721-743
- ⁵ Alderman MH. **Uric acid and Cardiovascular risk.** *Current Opinion in Pharmacology.* 2002; 2:126-130.
- ⁶ Aliborice D & Cabada F. **Ácido úrico: ¿Antioxidante o pro-oxidante? Su relación con la hipertensión arterial.** *Panorama cuba y salud.* 2010; 5 (1): 5-15
- ⁷ Sautin Y. and Johnson R J. **Uric acid: the oxidant–antioxidant paradox. Nucleosides Nucleotides.** *Nucleic Acids.* 2008; 27(6): 608–619
- ⁸ Ames BN, Cathcart R, Schwiers E & Hochsteint P. **Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: A hypothesis.** *Biochemistry* 1981; 78 (11): 6858-6862
- ⁹ Miyata T, Eckardt K-U & Nangaku M. **Studies on Renal Disorders.** Edición *Ed. Humana Press.* 2010; p143-159
- ¹⁰ Landmesser U, et al. **Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension.** *The Journal of Clinical Investigation.* 2003; 111 (8):1201-1209.
- ¹¹ Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, et al. **Serum uric acid an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure.** *Eur Heart J.* 1997; 18:858-865.
- ¹² Gagliardi A, Miname MH & Santos R D. **Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk.** *Atherosclerosis* 2009; 202: 11–17.
- ¹³ Tsouli S G, Liberopoulos E N, Mikhailidis D P, Athyros V G., & Elisaf M S. **Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander?.** *Metabolism Clinical and Experimental* 2006; 55:1293– 1301.
- ¹⁴ Choi H K, Mount DB, & Reginato A M. **Pathogenesis of Gout.** *Ann Intern Med.* 2005; 143:499-516.

-
- ¹⁵ Watanabe S, Kang D-H, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, Mazzali M & J. Johnson R. **Uric Acid, Hominoid Evolution, and the Pathogenesis of Salt-Sensitivity.** *Hypertension* 2002; 40:355-360.
- ¹⁶ Wu X , Muzny DM. , Chi Lee C & Caskey CT **Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution.** *Journal of Molecular Evolution* 34 (1): 78-84
- ¹⁷ Orawan E. **The origin of man.** *Nature.* 1955; 175:683-684
- ¹⁸ Edwards NL. **The role of hyperuricemia in vascular disorders.** *Curr Opin Rheumatol.* 2009 Mar; 21(2):132-7
- ¹⁹ Feig D, Kang D & Johnson R.J. **Uric Acid and Cardiovascular Risk.** *N Engl J Med.* 2008; 359(17): 1811-182
- ²⁰ Hongo M. et al. **Association between Serum Uric Acid levels and Cardiometabolic Risk Factors among Japanese Junior High School Students.** *Official Journal of the Japanese Circulation Society.* 2010; 74:1570-1577.
- ²¹ Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. **Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms.** *Am Heart J.* 2005; 149:33-45.
- ²² Deedwania PC, & Gupta R. **Management Issues in the Metabolic Syndrome.** *JAPI.* 2006; 54 : 797-810.
- ²³ Eckel R.H, Grundy SM, Zimmet PZ. **The Metabolic Syndrome.** *The Lancet,* 2005;16:1415-1428.
- ²⁴ Choi HK, & Ford ES. **Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia.** *Am J Med.* 2007; 120(5):442-7.
- ²⁵ Sui X, Church TS, Meriwether R A, Lobelo F, & Blair SN. **Uric Acid and the Development of Metabolic Syndrome in Women and Men.** *Metabolism.* 2008; 57(6): 845-852.
- ²⁶ Bhole V, Choi JW, Kim SW, de Vera M & Choi H. **Serum Uric Acid levels and the risk of type 2 Diabetes: a prospective study.** *The American Journal of Medicine.* 2010; 123:957-961.
- ²⁷ Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsuni Z, et al. **Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men.** *Metabolism.* 1997;46:1162-5
- ²⁸ Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, et al. **Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity.** *Metabolism.* 1998; 47:929- 33.

-
- ²⁹ Gil-Campos M, Aguilera C. M 2, Canete R. & Gil A. **Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage.** *Nutr Hosp.* 2009; 24(5):607-613
- ³⁰ Lippi G, Montagnana M, Salvagno G L, Targher G, & Guidi GC. **Epidemiological Association between Uric Acid Concentration in Plasma, Lipoprotein (a), and the Traditional Lipid Profile.** *Clin. Cardiol.* 2010; 33 (2) E76–E80.
- ³¹ Liou TL, Lin MW, Hsiao LC, et al. **Is hyperuricemia another facet of the metabolic syndrome?** *J ChinMed Assoc.* 2006; 69:104–109.
- ³² Lin SD, Tsai DH & Hsu SR. **Association between Serum Uric Acid level and components of the Metabolic Syndrome.** *J Chin Med Assoc.* 2006; 69(11):512-6.
- ³³ Rosa F. Leal E, Antequera R, Vázquez J, Romero-Vecchione E et al. **Ácido úrico: componente del riesgo cardiovascular en el Síndrome Metabólico.** *Academia Biomédica digital.* 2006; 27:1-9
- ³⁴ Fraile J M, García J. **Síndrome metabólico, hiperuricemia y gota.** *Revista Española de Obesidad.* 2009; 7 (2) :85-90
- ³⁵ Lohsoonthorn V, Dhanamun B & Williams MA. **Prevalence of hyperuricemia and its relationship with metabolic syndrome in Thai adults receiving annual health exams.** *Arch Med Res.* 2006; 37:883–889.
- ³⁶ Numata T, Miyatake N, Wada J & Makino H. **Comparison of serum uric acid levels between Japanese with and without metabolic syndrome.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 80 (1): 1-5.
- ³⁷ Onat A, Uyarel H, Hergenc G, et al. **Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study.** *Am J Hypertens.* 2006; 19:1055–1062.
- ³⁸ Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. **Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial.** *JAMA.* 2008; 300(8):924-32.
- ³⁹ Gondim Peixoto MR, Tronco Monego E, Veiga Jardim PCB, Carvalho MM, Lima Sousa AL, Siqueira de Oliveira J, Balestra Neto O. **Diet and Medication in the Treatment of Hyperuricemia in Hypertensive Patients.** *Arq Bras Cardiol.* 2001; 76(6):468-72.
- ⁴⁰ Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, & Struthers AD. **Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension.** *Hypertension.* 2000; 35(3):746-51.
- ⁴¹ Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, & Struthers AD. **Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure.** *Circulation.* 2002; 106: 221-226

-
- ⁴² Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, Berger RD, Rosas GO, Kobeissi ZA, Marban E, & Hare JM. **Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.** *Circulation.* 2001; 104:2407-2411.
- ⁴³ Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, & Johnson RJ. **Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress.** *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007; 293:C584-C596.
- ⁴⁴ Sanchez-Lózada L, Soto V, & Tapia E. **Role of stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia.** *Renal.2008;* 295 (4): F1134-F1141
- ⁴⁵ Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, Wamsley A, Sheik-Hamad D, Lan HY, Feig 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.
- ⁴⁶ Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. **Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome.** *J Clin Invest.* 2004; 114:1752-61.
- ⁴⁷ González A, Malanco M, Sánchez M, Argueta S, Navarro J, & Rosillo S. **Inflamación y resistencia a la insulina: Mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis.** *Revista Mexicana de Cardiología.* 2006; 17 (2): 71 - 82
- ⁴⁸ Gastaldelli A, Natalib A, Vettor R, & Ginanni Corradini S. **Insulin resistance, adipose depots and gut: Interactions and pathological implications.** *Digestive and Liver Disease.* 2010; 42 (5):310-319.
- ⁴⁹ Meshkani R, & Adeli K. **Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease.** *Clinical Biochemistry.* 2009; 42: 1331-1346
- ⁵⁰ Boden G, Lebed B, Schatz M, et al. **Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects.** *Diabetes.* 2001; 50:1612-1617
- ⁵¹ Schmitz-Peiffer C. **Signaling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: mechanisms inducing by lipid oversupply.** *Cell signal.* 2000; 12: 583-594
- ⁵² Yoo Woo T. et al. **Relationship Between Serum Uric Acid Concentration & Insulin Resistance and Metabolic Syndrome.** *Circ J.* 2005; 69:928-933
- ⁵³ Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, Shafiu M, Segal M, Glasscock RJ, Shimada M, Roncal C, & Nakagawa T. **Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes?** *Endocr Rev.* 2009; 30(1):96-116.
- ⁵⁴ Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, Ouyang X, Feig DI, Block ER, Herrera-Acosta J, Patel JM & Johnson RJ. **A causal role for uric acid in fructose induced metabolic syndrome.** *American Journal of Physiology. Renal Physiology* 2006; 290: F625-F631.

-
- ⁵⁵ Cirillo P, Sato W, Reungjui S, Heinig M, Gersch M, Sautin Y, Nakagawa T, & Johnson RJ. **Uric Acid, the Metabolic Syndrome, and Renal Disease**. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: S165–S168.
- ⁵⁶ Hjortnaes J, Algra A, Olijhoek J, Huisman M, Jacobs J, van der Graaf Y, & Visseren F. **Serum uric acid levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome**. *J Rheumatol*. 2007; 34(9):1882-1887
- ⁵⁷ Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, & Roseman JM. **Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study**. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Ann Epidemiol*. 1998; 8(4):250-61.
- ⁵⁸ Ford E, Li C, Cook S, & Choi H. **Serum Concentrations of Uric Acid and the Metabolic Syndrome among US Children and Atherosclerosis**. *Circulation*. 2006; 115:2526-2532.
- ⁵⁹ Pacifico L, Cantisani V, Anania C, Bonaiuto E, Martino F, Pascone R & Chiesa C. **Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children**. *European Journal of Endocrinology*. 2009; 160(1):45-52.
- ⁶⁰ Lee MS, Wahlqvist ML, Yu HL, & Pan WH. **Hyperuricemia and metabolic syndrome in Taiwanese children**. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007; 16 Suppl 2: 594-600
- ⁶¹ Flynn MA, McNeil DA. et al, **Reducing obesity and related chronic disease risk in children and youth: a synthesis of evidence with 'best practice'**. *Obes Rev*. 2006; 7(1):1-15.
- ⁶² Cárdenas –Villareal V, et al. **Prevalencia del Síndrome Metabólico y sus componentes en adolescentes de la Ciudad de Monterrey, Nuevo León**. *Archivos de Cardiología de México*. 2010; 80 (1):19-26.
- ⁶³ Rivera J, Shamah T, Villalpando S, González T, Hernández B, Sepúlveda J. **Encuesta Nacional de Nutrición 1999**. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2001.
- ⁶⁴ Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M & Sepúlveda J. **Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006**. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.83-95
- ⁶⁵ Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman III WP, Tracy RE, & Wattigney WA. **Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study**. *N Engl J Med*. 1998; 338:1650–1656

-
- ⁶⁶ Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, & Berenson GS. **Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study.** *JAMA.* 2003; 290:2271–2276
- ⁶⁷ Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, & Williams GR. **Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults.** *Circulation* 2004; 110:1245–1250
- ⁶⁸ Grundy SM. **Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds.** *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:1093–1100
- ⁶⁹ Ford ES, Li C, & Sattar N. **Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence.** *Diabetes Care.* 2008; 31:1898–1904
- ⁷⁰ Tanner JM. **The Development of the reproductive system. In: Anonymous growth at adolescence.** 2nd ed. Oxford: Blackwell, 1992.
- ⁷¹ Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N, & Miyauchi K. **Direct measurement of High-Density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated α -cyclodextrin.** *Clin Chem.* 1995;41:717-723
- ⁷² DeLong DA, DeLong ER, & Weed PD. **A comparison of methods for the estimation of plasma low and very low density lipoproteins cholesterol.** *JAMA* 1986; 256:2372-2377.
- ⁷³ Matthews D., Hosker A., Rudenski A, et al. **Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.** *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
- ⁷⁴ Allard P, Delvin EE, Paradis G, Hanley JA, O'Loughlin J, Lavallée C, Levy E, & Lambert M. **Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents.** 2003; 49(4):644-9.
- ⁷⁵ Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, & Kondolot M. **Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods.** *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010; 2(3):100-6.
- ⁷⁶ McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, & Reaven G. **Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant.** *Ann Inter Med.* 2003; 139:802-809
- ⁷⁷ McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, & Krauss RM. **Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease?** *Am J Cardiol.* 2005; 96(3):399-404.

⁷⁸ Ferrando S, & Santos, F. **Evaluación básica de la función renal en Pediatría.** *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Nefrología Pediátrica.* 2008; 49-52

⁷⁹ Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. **Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** *JAMA.* 2001; 285:2486-2497

⁸⁰ Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, & Dietz WH. **Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.** *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157(8):821-7.

⁸¹ Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, & Taubert K. **American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood.** *Circulation.* 2003 25; 107(11):1562-6.

⁸² Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E-I, Nagai R & Yamakado M. **Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals.** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005 25 1038–1044.

⁸³ Denzer C, Muche R, Mayer H, Heinze E, Debatin K-M & Wabitsch M. **Serum uric acid levels in obese children and adolescents: linkage to testosterone levels and pre-metabolic syndrome.** *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2003 16 1225–1232.

⁸⁴ Invitti C, Maffei C, Gilardini L, Pontiggia B, Mazzilli G, Girola A, Sartorio A, Morabito F & Viberti GC. **Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors.** *International Journal of Obesity.* 2006 30 627–633.

⁸⁵ Tang L, Kubota M, Naga A, Mamemoto K, & Tokuda M. **Hyperuricemia in obese children and adolescents: the relationship with metabolic syndrome.** *Pediatric reports* 2010; 2(1):38-41

⁸⁶ Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, Tsutsumi Z & Higashino K. **Impaired lipoprotein metabolism in patients with primary gout—influences of alcohol intake and bodyweight.** *Br J Rheumatol.* 1994; 33:731–734.

⁸⁷ Tinahones JF, Perez-Lindon G, Soriguer C-FJ, et al. **Dietary alterations in plasma very low density lipoprotein levels modify renal excretion of urates in hyperuricemic-hypertriglyceridemic patients.** *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:1188-1191.

⁸⁸ Syrjanen J, Mustonen J, & Pasternack A. **Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy.** *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15:34 - 42.

-
- ⁸⁹ Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, & Laragh JH. **Hyperuricemia in primary and renal hypertension.** *N Engl J Med* 1966;275:457-464
- ⁹⁰ Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, & Fogo AB. **Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease.** *AM J Kidney Dis* 1999;33: 225-234
- ⁹¹ Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Avila-Casado C, Nepomuceno T, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ, & Herrera-Acosta J. **Mild hyperuricemia induces severe cortical vasoconstriction and perpetuates glomerular hypertension in normal rats and in experimental chronic renal failure.** *Kidney Int* 67: 237-247, 2005
- ⁹² Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemura Y, & Takishita S. **Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects.** *Hypertens Res.*2001 24:691-697
- ⁹³ Segura J, Campo C, & Ruilope LM. **How relevant and frequent is the presence of mild renal insufficiency in essential hypertension?** *J Clin Hypertens.* 2002; 4: 332-336
- ⁹⁴ Tseng CH. **Correlation of uric acid urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan.** *Kidney Int.* 2005;68: 769-801
- ⁹⁵ Johnson RJ, Kang DH, Feing D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle CR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, & Mazzali M. **Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and renal disease?** *Hypertension.* 2003; 41: 1183-1190
- ⁹⁶ 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; 38:1101-1106.
- ⁹⁷ Bartels H, & Bohmer M. **Micro-determination of creatinine.** *Clin Chim Acta.* 1971;17:696-700
- ⁹⁸ Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, & Reaven GM. **Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration.** *JAMA.* 1991;266: 3008-30011.
- ⁹⁹ Ter Maaten JC, Voorburg A, Heine JR, Ter Wee PM, Donker AJ, Gans RO. **Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinemia in healthy subjects.** *Clin Sci (Lond).* 1997;92: 51-58
- ¹⁰⁰ Muscelli E, Natali A, Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ, Sironi AM, Frascerra S, Ciociaro D, & Ferrannini E. **Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension.** *AM J Hypertens.* 1996;9: 746-752
- ¹⁰¹ Choi HK, De Vera & Krishnan E. **Gout and the risk of type 2 Diabetes among men with a high cardiovascular risk profile.** *Rheumatology.* 2008; 47:1567-1570

-
- ¹⁰² Dehghan A, Holman A, Van Hoek M, Sijbrands E, & Witteman J. **High Serum Uric Acid as a novel risk factor for type 2.** *Diabetes Care.* 2008; 31(2):361-362
- ¹⁰³ Bonadonna RC, Groop L, Kraemer N, et al. **Obesity and insulin resistance in humans: a dose-response study.** *Metabolism.* 1990; 39: 452-459
- ¹⁰⁴ Abate N. Insulin resistance and obesity: **The rol of fat distribution pattern.** *Diabetes Care.* 1996; 19:292-294.
- ¹⁰⁵ Yamashita S, Nakamura T, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, Kameda-Takemura K, Tokunaga K, & Matsuzawa Y. **Insulin resistance and body fat distribution.** *Diabetes Care.* 1996; 19:287-291.
- ¹⁰⁶ Wagenknecht LE, Langefeld CD, Scherzinger AL, et al. **Insulin sensitivity, insulin secretion and abdominal fat: the insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study.** *Diabetes.* 2003; 52: 2490-2496.
- ¹⁰⁷ Kissebah AH, & Krakover GR, **Regional adiposity and morbidity.** *Physiol Rev.* 1994; 74:761-811
- ¹⁰⁸ Pibarot P. **Abdominal obesity: the tip of the cardiometabolic risk iceberg!.** *Official Journal of the International Chair on Cardiometabolic risk.* 2(1): 2-6
- ¹⁰⁹ Akcermann D, Jones J, Barona J, Calle MC, Kim JE, LaPia B, Volek JS, McIntosh M, Kalynych C, Najm W, Lerman RH, & Fernandez ML. **Waist circumference is positively correlated with markers of inflammation and negatively with adiponectin in women with metabolic syndrome.** *Nutr Res.* 2011; 31(3):197-204
- ¹¹⁰ Lafontan M, & Girard J. **Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism. Part I: heterogeneity of adipose tissue and functional properties of visceral adipose tissue.** *Diabetes Metab.* 2008; 34(4 Pt 1):317-27.
- ¹¹¹ Robins SJ, Lyass A, Zachariah JP, Massaro JM, & Vasan RS. **Insulin resistance and the relationship of a dyslipidemia to coronary heart disease: the Framingham Heart Study.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31(5):1208-14.
- ¹¹² Vekic J, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V, Memon L, Zeljkovic A, Bogavac-Stanojevic N, & Spasic S. **High serum uric acid and low-grade inflammation are associated with smaller LDL and HDL particles.** *Atherosclerosis.* 2009; 203(1):236-242
- ¹¹³ Vekic J, Kotur-Stevuljevic J, Jelic-Ivanovic Z, et al. **Association of oxidative stress and PON-1 with LDL and HDL size in middle-aged subjects.** *Eur J clin Invest.* 2007; 37:715-723
- ¹¹⁴ Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, & Kontush A. **Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(10):4963-4971.

-
- ¹¹⁵ Molnar D, Decsi T & Koletzko B. **Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome.** *International Journal of Obesity.* 2004 28 1197–1202.
- ¹¹⁶ Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, & Li Y. **High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic Fatty liver disease: a prospective observational study.** *PLoS One.* 2010;5(7):e11578.
- ¹¹⁷ Lee YJ, Lee HR, Lee JH, Shin YH, & Shim JY. **Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults.** *Clin Chem. Lab Med.* 2010;48(2):175-80.
- ¹¹⁸ Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos A, Maggio M, Dixit Vishwa , Lauretani F, Bandinelli S, Senin U, & Ferrucci L. **Uric acid and inflammatory markers.** *European Heart Journal.* 2006 27, 1174–1181
- ¹¹⁹ Maxwell AJ, & Bruinsma KA. **Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity. Evidence for mechanism of association with cardiovascular disease.** *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1850-8
- ¹²⁰ kawamoto R, Tomitai, Oka Y, & Ohtsuka N. **Relationship between Serum Uric Acid Concentration, Metabolic Syndrome and Carotid Atherosclerosis.** *Internal medicine.* 2006; 605-614
- ¹²¹ Erdogan D, Gullu H, Caliskan M et al. **Relationship of serum Eric acid to measures of endotelial function and atherosclerosis in healthy adults.** *Int J Clin Pract.* 2005;59:1276-1282.

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Muchas gracias por todas las bendiciones que me has dado, por todas las enseñanzas que has puesto en mi camino, por todos esos momentos inolvidables que me has hecho vivir al lado de la gente que quiero, por no abandonarme en los momentos más difíciles, porque aunque en las peores circunstancias, cuando incluso mi propia familia me dio la espalda, tú siempre has estado ahí, escuchándome y confortándome, sin juzgarme e incluso cumpliendo casi todos mis deseos, anhelos e incluso caprichos... MUCHAS GRACIAS...ya que gracias a tí, sigo en este mundo, intentando salir adelante y de ver las cosas de la mejor manera.

Gracias por haber puesto en mi vida, una persona que me ha ayudado a salir de enormes hoyos, en los que incluso yo misma me he metido...GRACIAS POR HABER PUESTO EN MI VIDA A ALGUIEN TAN ESPECIAL COMO VIRIDIANA, quien ha estado conmigo desde hace más de 6 años, en los cuales, me ha enseñado que no toda la gente es mala, que de vez en cuando puedes confiar en alguien, me ha alentado a hacer cosas que nunca en mi vida me hubiera atrevido hacer, (nada malo claro está), me ha escuchado cuando necesito desahogarme, me ha brindado su apoyo incondicional en la escuela, me ha hecho reír hasta casi llorar y sobretodo...me ha abierto su corazón al darme su amistad, lo cual, no se puede decir de cualquier persona.

Gracias por haberme dado la oportunidad de conocer personas que me han enriquecido con su ejemplo, compañerismo, amistad, dedicación, perseverancia, elocuencia y por qué no, locura e incluso inocencia...gracias por haber puesto en mi vida a gente tan especial como Adrian, Noelia, Alma, Miguel, Dulce, Alan (el naco), Mayorga, Azucena, Ponchito, Ivanzuko, Lupis, Dianita, Omar, Mario, Natha, Juanito 23, la señora Vis, Ileana, Luis, José, los wales (en especial Yahir), Wendy lu, Fabiola, las ShiShaS, Miguel Angelus, Ariann, Mara, Esteban, todo el departamento de Biología molecular de INC, Saíd,

Horacio, Carmen, Barush, Fernando, Johnny, Román y muchos tantos más ...que han hecho que mi estancia en este mundo sea más feliz!...

Gracias por los buenos maestros que siempre estuvieron cerca de mí, explicándome con paciencia incluso después de las horas de clase, porque ellos me apoyaron de muchas formas incondicionalmente, me corregían sin hacerme sentir estúpida, me brindaron su amistad, e incluso me hicieron sentir alguien especial. Gracias por poner en mi camino a gente tan profesional y amable como mi tutora la M. en C. Aída Medina, mi maestra preferida de inglés la profesora Rosalía Galván, la Dra. Rocío Martínez, Homero Hernández, la Dra. Yolanda Quezada, el Dr. Luis Miguel Trejo, la Dra. María de los Dolores Campos, el Dr. Manuel Suarez, Dra. Vanessa Maya, Dra. Marisol López, el Dr. Luis Miguel Rivera, Dra. Araceli Mendieta y al Dr. Guillermo Cardoso...a todos ellos muchas gracias...

Incluso, también te doy las gracias por los malos momentos, pues aunque sea difícil reconocerlo, son los que te hacen madurar y que valores los buenos, de lo contrario, ¿qué sería la vida sin todas esas veces en las que tropiezas y caes?... ¿qué sería sin todas esas las lágrimas derramadas... todas esas noches en vela y todo ese tiempo perdido?...y no es que sea masoquista, pero no tendría sentido, pues no existiría la oportunidad de levantarte y resurgir, reinventarte, de desahogarte y limpiar tu alma, pues no importa cuántas veces caigas y llores, lo importante es seguir adelante, sabiendo que no estás solo y que cada error te acerca más a la perfección, o bueno a la meta...por eso solo te pido que me recuerdes estas últimas líneas pues a veces como cualquier mortal tiendo a ser un poco olvidadiza...

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

Porque un verdadero Universitario no necesariamente es puma y no todo puma es un Universitario, porque ser Universitario va más allá de ser un puma, porque ser universitario no es tener los colores Azul y oro en el corazón, sino es tener a esta Institución tatuada en el alma...

Muchas gracias querida universidad y aunque no soy un puma de corazón, soy orgullosamente universitaria...

A la Facultad de Química

Mi segunda casa literalmente, ya que en tus aulas, laboratorios, biblioteca, patios y jardines, pase infinidad de momentos, no solo felices, también estresantes y tristes, momentos que junto a las herramientas académicas que me brindaste, me han ayudado a querer ser mejor persona día con día, no sólo en el ámbito profesional, sino también en el personal. Muchas gracias querida facultad, porque ahora que estoy lejos de ti, es cuando me doy cuenta que a pesar de lo ineficiente que puede ser el DAE, extraño estar en tu salones.

A Mi familia

Gracias a mis papás por brindarme la oportunidad de realizar una carrera universitaria y darme las herramientas necesarias para enfrentarme a la vida profesional. Gracias mamá pues a pesar de que solemos tener diferencias, eres de las únicas personas que han creído en mí y hace que haga capulinadas...

Muchas gracias Ulises y Marlene por apoyarme...en especial a tí Ulí, por apoyarme en esta nueva aventura en que ahora me embarco...MUCHAS GRACIAS...que Dios se los pague con muchos hijos....jajaja...no es cierto...

A el Laboratorio de Endocrinología

De mi estancia en este laboratorio me llevo enseñanzas tanto laborales como emocionales impartidas por los mejores maestros (Aída, Rossy, la Dra. Martínez, el Dr. Guillermo y el Dr. Posadas), amistades (Wendy,

Fabs, Esteban, Carmen), una Familia (a excepción del primo) y todos los buenos momentos que pasamos en el cuchitril... Por todo eso muchas gracias

Y...en especial muchas Gracias a todos los que trabajan en este laboratorio (incluso el primo), ya que sin ustedes este trabajo no estaría terminado, porque su empeño y dedicación soy muy importantes, desde los estudiantes (nutriólogos, químicos) hasta los investigadores y médicos. A todos por igual...MUCHAS GRACIAS.

"Es muy común recordar que alguien nos debe agradecimiento, pero es más común no pensar en quienes le debemos nuestra propia gratitud"

Johann Wolfgang Goethe