

# Hiperuricemia como factor de riesgo para obesidad en adultos de la ciudad de Maracay, Venezuela

## *Hyperuricemia as a risk factor for obesity in adults from the city of Maracay, Venezuela*

Rosimar González Gutiérrez, Lcda<sup>1</sup>, Karina A. Cedeño, Lcda<sup>2</sup>, Adriana I. Angulo, Lcda<sup>3</sup>, María E. Moliné, Lcda<sup>4</sup>, Roberto J. Añez, MD<sup>5</sup>, Juan J. Salazar, MD<sup>5</sup>, Joselyn Rojas, MD, MgSc<sup>5</sup>, Valmore Bermúdez MD, MgSc, MPH, PhD<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Cursante del Máster en Obesidad de la Universidad de Alcalá de Henares. España. Director: Melchor Álvarez de Mon Soto, MD, PhD

<sup>2</sup>Centro Médico Paso Real, Urb. Paso Real, Charallave, Ocumare del Tuy, estado Miranda.

<sup>3</sup>Ambulatorio CESS (Centro de Especialidades Salud Sucre), Av. República Dominicana, Edificio Centro Prestigio Giorgio, PB Dirección de Salud Urbanización Boleíta Sur. Municipio Sucre, Miranda.

<sup>4</sup>Unidad de Diagnóstico Avanzado Su Salud (UDAS); Carretera Panamericana; Km 22; Municipio Carrizal; Edo. Miranda.

<sup>5</sup>Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia.

Dirección de correspondencia: Rosimar González Gutiérrez, Lcda. Urbanización Santiago Mariño Calle 10 Casa 01, Municipio Santiago Mariño, Estado Aragua Código Postal 2115. Correo electrónico: rossimargg@hotmail.com

Enviado: 07/08/2013 Recibido: 14/10/2013

### Resumen

**Introducción:** La obesidad es reconocida como uno de los problemas de salud pública más importantes en la actualidad, la hiperuricemia se ha considerado un factor de riesgo para obesidad, por lo que el objetivo principal de esta investigación fue evaluar la hiperuricemia y otros factores de riesgo para obesidad en los pacientes que acuden a consulta de nutrición integral de una franquicia en la ciudad de Maracay, Aragua-Venezuela, 2013.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, transversal, aleatorio en 240 individuos de ambos sexos. Se realizó un modelo de Regresión Logística para obesidad ajustado por: Sexo, grupos etarios, antecedente personal de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, glicemia, colesterol total, HDL-C, LDL-C, triacilglicéridos y ácido úrico.

**Resultados:** La prevalencia de obesidad en los individuos de ambos sexos fue del 49,6% (Femenino: 48,9%; Masculino: 52,0%) y sobrepeso 34,2% (Femenino: 35,3%; Masculino: 30,0%). Luego del ajuste de variables independientes para obesidad, el factor de riesgo que mayor influencia para obesidad fue el ácido úrico (terciles), donde el tercil 3 presentó dos veces más riesgo de ocurrencia de obesidad en comparación al tercil 1 (OR: 2,27; IC95%: 1,16-4,45; p=0,01).

**Conclusiones:** Se determinó una alta prevalencia de obesidad en los pacientes que acuden a la consulta de nutrición, el principal factor de riesgo encontrado para la obesidad fue el ácido úrico elevado. Se recomienda el diseño y ejecución de mayores estudios que evalúen la hiperuricemia en la obesidad con el objetivo de establecer metas terapéuticas específicas.

**Palabras claves:** Obesidad, factores de riesgo, ácido úrico, hiperuricemia, enfermedad cardiovascular.

### Abstract

**Introduction:** Obesity is recognized as one of the most important problems of public health today, the hyperuricemia has been considered a risk factor for obesity, the main objective of this research was to assess hyperuricemia and other risk factors for obesity in patients of a nutrition consultation of a franchise in the city of Maracay, Aragua, Venezuela, 2013.

**Materials and Methods:** Was a descriptive, cross-sectional, randomized study in 240 individuals of both sexes. Logistic regression model adjusted for obesity was performed by sex, age groups, personal history of hypertension, type 2 diabetes mellitus, blood glucose, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglycerides and uric acid.

**Results:** The prevalence of obesity in individuals of both sexes was 49,6% (women: 48,9%, male: 52,0%) and 34,2% overweight (women: 35,3%; Female: 30,0%). After adjustment of independent variables for obesity, the greater risk factor for obesity was uric acid (tertiles), where tertile 3 had two times higher risk of occurrence of obesity compared to tertile 1 (OR: 2,27 95% CI: 1,16 to 4,45; p=0,01).

**Conclusions:** A high prevalence of obesity in patients attending nutrition consultation was determined; the elevated uric acid was the main risk factor found for obesity. The design and implementation of major studies evaluating obesity and hyperuricemia in order to establish specific therapeutic targets is recommended.

**Keywords:** Obesity, risk factors, uric acid, hyperuricemia, cardiovascular disease.

La epidemia de la obesidad es actualmente reconocida como uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel mundial<sup>1</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), mil millones de adultos tienen sobrepeso, y más de 300 millones son obesos, esta cifra podría superar los 1500 millones en 2015<sup>1,2</sup>. Cada año mueren, como mínimo, 2.6 millones de personas a causa de la obesidad o sobrepeso<sup>2</sup>. Asimismo, la obesidad, que antes solo era considerada un problema en los países de altos ingresos, está aumentando en los de países de medianos y bajos ingresos, principalmente en la Región de África y la Región de las Américas<sup>3,4</sup>.

La obesidad aumenta el riesgo de morbilidad por hipertensión<sup>5</sup>, dislipidemia<sup>6</sup>, diabetes mellitus tipo 2<sup>7</sup>, enfermedad coronaria<sup>8</sup>, enfermedad cerebrovascular<sup>9</sup>, osteoartritis<sup>10</sup>, apnea del sueño<sup>11</sup>, algunos tipos de cáncer<sup>12</sup>, entre otros<sup>13-26</sup>. Comparado con un individuo de peso normal, un paciente obeso incrementa en un 46% los costos de hospitalización, 27% más de visitas médicas ambulatorias y un 80% aumenta el gasto en medicamentos recetados<sup>27</sup>.

En Venezuela el Instituto Nacional de Nutrición (INN)<sup>28</sup> realizó en el año 2010 un estudio de prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población de 7 a 40 años, la muestra estuvo representada por 22.446 sujetos, demostrando una prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos de 29,52% y 25,43% respectivamente. A nivel regional el estado Aragua obtuvo una prevalencia de 20,67% para sobrepeso y 24,02% en obesidad<sup>20</sup>. Por otra parte en la ciudad de Maracaibo, Bermúdez y cols.<sup>29</sup> encontraron una prevalencia de obesidad y sobrepeso de 33,3% y 34,8% respectivamente para la población adulta<sup>29</sup>.

En vista de la alta frecuencia encontrada en diversas áreas de nuestro país, las estadísticas recolectadas en la consulta externa de nutrición son herramienta idónea para reunir información sobre el comportamiento de dicha patología. En vista de no existir estudios a nivel regional que evalúen el comportamiento de la hiperuricemia y los factores de riesgo para obesidad el objetivo de este estudio fue evaluar el comportamiento de los factores de riesgo para obesidad en los pacientes que acuden al servicio de nutrición integral de una franquicia en la ciudad de Maracay, estado Aragua-Venezuela, 2013.

### Aspectos éticos

Los sujetos seleccionados para el estudio firmaron un consentimiento informado, en donde se expuso el respeto, a la vida, la salud, la intimidad, la confidencialidad y la dignidad, previo a la realización de historia clínica, examen físico, y exámenes de laboratorio.

### Diseño de estudio y selección de individuos

Se realizó un estudio descriptivo, analítico, transversal, que incluyeron 240 pacientes adultos de ambos sexos en edades comprendidas de 18 a 70 años, que asistieron al servicio de nutrición integral de la franquicia Locatel<sup>®</sup> del Estado Aragua, la cual dispone de 4 tiendas distribuidas en todo el estado, donde de cada tienda se seleccionaron a 60 individuos que asistieron al servicio durante el año de 2013. Dicha selección fue realizada mediante un muestreo aleatorio simple<sup>30,31</sup>, para finalmente obtener un total de 240 individuos. Fueron excluidos del estudio todo paciente menor de 18 años, mayores de 70 años, o en condición de embarazo.

### Evaluación de los individuos

A todos los individuos que formaron parte del estudio, se les registró la edad, sexo e historia clínica completa. Los datos fueron recogidos por el personal correspondiente al servicio de nutrición (Nutricionistas). El peso se cuantificó con una balanza/analizador de composición corporal TBF-300 con capacidad para 200 kg, por otra parte la talla fue determinada con una balanza con tallímetro adjunto marca DETECTO. Se calculó el IMC (peso/talla<sup>2</sup>)<sup>32</sup> y se utilizó la clasificación de las categorías ponderales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en bajo peso un IMC menor a 18,50 Kg/m<sup>2</sup>, normopeso (IMC: 18,50 a 24,99 Kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (IMC:25,00 a 29,99 Kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (IMC $\geq$ 30,0 Kg/m<sup>2</sup>)<sup>32</sup>. En los análisis estadísticos el IMC se reclasificó en delgados (IMC<25 K/m<sup>2</sup>); sobrepesos (IMC:25-29,99 Kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (IMC $\geq$ 30Kg/m<sup>2</sup>); asimismo se reclasificaron los pacientes sin obesidad (IMC<30Kg/m<sup>2</sup>) y en pacientes obesos (IMC $\geq$ 30Kg/m<sup>2</sup>) para los siguientes análisis.

### Estudios de laboratorio

En condiciones de ayunas de 12 horas como mínimo, se midieron en suero los niveles de colesterol total por métodos enzimáticos colorimétricos (Wiener Lab. S.A.I.C). Para los niveles de Triacilglicéridos (TAG) y Lipoproteína de Alta Densidad (HDL-C) se utilizó un kit enzimático-colorimétrico comercial (Human Gesellschaft Biochemica and Diagnostica MBH). Mientras que la concentración de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-C) se determinó mediante la fórmula de Friedewald<sup>33</sup>, en individuos con triacilglicéridos menores a 400 mg/dl. Para la determinación de glicemia se utilizó un kit enzimático-colorimétrico de glucosa oxidasa (sigma, USA). Para los niveles de ácido úrico se utilizó un sistema Advia 1200 (Bayer HealthCare), con métodos enzimático-colorimétricos; la hiperuricemia se definió como  $\geq$ 6mg/dL para las mujeres y  $\geq$ 7mg/

dL para hombres<sup>34</sup>. Asimismo se reclasificó en terciles: Mujeres (Tercil 1: <3,70mg/dL; Tercil 2: 3,70-4,99mg/dL; Tercil 3: ≥5,00mg/dL); Hombres (Tercil 1: <4,18mg/dL; Tercil 2: 4,18-5,79mg/dL; Tercil 3: ≥5,80mg/dL). Se definió a la glicemia elevada (glicemia ≥100mg/dL y/o antecedente de diabetes mellitus); triacilglicéridos elevados (≥150mg/dL) y HDL-C bajas (mujeres <50mg/dL; hombres <40mg/dL) según la IDF/NHLBI/AHA-2009<sup>35</sup> y colesterol total elevado (≥200mg/dL) según ATPIII<sup>36</sup>.

### Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) v.20 para Windows (SPSS IBM Chicago, IL). Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias absolutas y relativas, se utilizó la prueba Z de proporciones para el análisis de comparación entre proporciones y la prueba  $\chi^2$  (Chi cuadrado) para la determinación de asociación entre variables cualitativas. Las variables cuantitativas mostraron una distribución no normal al evaluarla mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov, y cuyos resultados se expresaron en medianas (percentil 25–percentil 75). Se utilizó la prueba de U de Mann Whitney para la comparación de medias entre 2 grupos. Se realizó un modelo de regresión logística para la estimación de odds ratio (IC95%) para obesidad ajustado sexo, grupos etarios, antecedente personal de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, glicemia, colesterol total, HDL-C, LDL-C, TAG, ácido úrico. Se consideraron resultados estadísticamente significativos cuando  $p < 0,05$ .

### Características generales de la población

La muestra estuvo conformada por 240 individuos, de los cuales 79,2% (n=190) fueron mujeres y 20,8% (n=50) hombres. La edad promedio general fue de 37,5 (30-50) años. Los grupos etarios más prevalentes fueron el de 40 años y más con 45,0%, seguido por el grupo de 30-39 años (31,3%) y por último el grupo de <30 años con un 23,8%. La Tabla 1 muestra la distribución de las características generales de la muestra estudiada según sexo.

### Prevalencia de obesidad

La prevalencia de obesidad fue del 49,6% (obesidad grado I: 27,5%; obesidad grado II: 13,3% y obesidad grado III: 8,8%); sobrepeso 29,6% y normopeso un 9,2%; Tabla 1. El sexo femenino mostró una prevalencia de obesidad del 48,9%, mientras que el sexo masculino presentó una mayor prevalencia (52,0%) sin diferencias estadísticamente significativas; por otra parte las mujeres presentaron mayor prevalencia de sobrepeso con respecto a los hombres (mujeres 35,3% vs. hombres 30,0%;  $p > 0,05$ ). Con un similar porcentaje de delgados (IMC < 25Kg/m<sup>2</sup>) para hombres (18,0%) y mujeres (15,8). En la Tabla 2, se representan las características clínicas y metabólicas de los individuos estudiados según las clasificación del IMC, don-

de se aprecia un aumento progresivo en la prevalencia de obesidad según el grupo etario, siendo los individuos con <30 años quienes presentaron la menor prevalencia de obesidad (45,6%), 30 a 29 años (49,3%) y 40 años o más (51,9%), sin presentar diferencias estadísticamente significativa. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la clasificación del IMC y las variables clínicas y metabólicas, Tabla 2.

**Tabla 1. Características generales de los pacientes adultos que asisten al servicio de nutrición integral de una franquicia que ofrece servicios de salud. Maracay-Venezuela, 2013.**

	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>Grupos Etarios (años)</b>						
<30	43	22,6	14	28,0	57	23,8
30-39	60	31,6	15	30,0	75	31,3
40 o más	87	45,8	21	42,0	108	45,0
<b>IMC (OMS)</b>						
Bajo Peso	6	3,2	2	4,0	8	3,3
Normopeso	24	12,6	7	14,0	31	12,9
Sobrepeso	67	35,3	15	30,0	82	34,2
Obesidad 1	52	27,4	14	28,0	66	27,5
Obesidad 2	24	12,6	8	16,0	32	13,3
Obesidad 3	17	8,9	4	8,0	21	8,8
<b>Hipertensión arterial*</b>						
No	159	83,7	45	90,0	204	85,0
Si	31	16,3	5	10,0	36	15,0
<b>Diabetes Mellitus tipo 2*</b>						
No	174	91,6	41	82,0	215	89,6
Si	16	8,4	9	18,0	25	10,4
<b>Glicemia elevada (IDF)</b>						
No	150	78,9	34	68,0	184	76,7
Si	40	21,1	16	32,0	56	23,3
<b>Colesterol total elevado</b>						
No	121	63,7	29	58,0	150	62,5
Si	69	36,3	21	42,0	90	37,5
<b>HDL-C bajas</b>						
No	52	27,4	30	60,0	82	34,2
Si	138	72,6	20	40,0	158	65,8
<b>LDL-C elevados</b>						
No	134	70,5	35	70,0	169	70,4
Si	56	29,5	15	30,0	71	29,6
<b>Triacilglicéridos elevados</b>						
No	119	62,6	32	64,0	151	62,9
Si	71	37,4	18	36,0	89	37,1
<b>Hiperuricemia</b>						
No	119	62,6	32	64,0	151	62,9
Si	71	37,4	18	36,0	89	37,1
<b>Total</b>	<b>190</b>	<b>100,0</b>	<b>50</b>	<b>100,0</b>	<b>240</b>	<b>100,0</b>

IMC: Índice de Masa Corporal; \* Antecedente Personal

**Tabla 2. Características generales de la población según la clasificación del índice de masa corporal en pacientes adultos que asisten al servicio de nutrición integral de una franquicia que ofrece servicios de salud. Maracay-Venezuela, 2013.**

	Delgados		Sobrepesos		Obesos		Total		$\chi^2 (p)^a$	$p^b$
	n	%	n	%	n	%	n	%		
<b>Sexo</b>									0,514 (0,773)	
Femenino	30	15,8	67	35,3	93	48,9	190	100,0		NS
Masculino	9	18,0	15	30,0	26	52,0	50	100,0		NS
<b>Grupos Etarios (años)</b>									0,813 (0,937)	
<30	9	15,8	22	38,6	26	45,6	57	100,0		NS
30-39	13	17,3	25	33,3	37	49,3	75	100,0		NS
40 o más	17	15,7	35	32,4	56	51,9	108	100,0		NS
<b>Hipertensión arterial*</b>									1,237 (0,539)	
No	33	16,2	67	32,8	104	51,0	204	100,0		NS
Si	6	16,7	15	41,7	15	41,7	36	100,0		NS
<b>Diabetes mellitus tipo 2*</b>									0,444 (0,801)	
No	34	15,8	73	34,0	108	50,2	215	100,0		NS
Si	5	20,0	9	36,0	11	44,0	25	100,0		NS
<b>Glicemia elevada (IDF)</b>									1,552 (0,460)	
No	31	16,8	59	32,1	94	51,1	184	100,0		NS
Si	8	14,3	23	41,1	25	44,6	56	100,0		NS
<b>Colesterol total elevado</b>									0,138 (0,933)	
No	25	16,7	50	33,3	75	50,0	150	100,0		NS
Si	14	15,6	32	35,6	44	48,9	90	100,0		NS
<b>HDL-C elevadas</b>									1,860 (0,395)	
No	17	20,7	27	32,9	38	46,3	82	100,0		NS
Si	22	13,9	55	34,8	81	51,3	158	100,0		NS
<b>LDL-C elevadas</b>									4,703 (0,095)	
No	26	15,4	65	38,5	78	46,2	169	100,0		NS
Si	13	18,3	17	23,9	41	57,7	71	100,0		NS
<b>Triacilglicéridos elevados</b>									3,052 (0,217)	
No	29	19,2	52	34,4	70	46,4	151	100,0		NS
Si	10	11,2	30	33,7	49	55,1	89	100,0		NS
<b>Hiperuricemia</b>									2,473 (0,290)	
No	36	17,6	71	34,6	98	47,8	205	100,0		NS
Si	3	8,6	11	31,4	21	60,0	35	100,0		NS
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>16,3</b>	<b>82</b>	<b>34,2</b>	<b>119</b>	<b>49,6</b>	<b>240</b>	<b>100,0</b>		

IMC: Índice de Masa Corporal; NS: No significativo; \* Antecedente personal; a. Chi Cuadrado, b. Prueba Z de proporciones, diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

**Obesidad y características clínicas y metabólicas**

En la Tabla 3 se muestran las comparaciones entre las variables clínicas y metabólicas según la presencia o no de obesidad, donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la mediana de TAG de los individuos sin obesidad con respecto a los individuos obesos [sin obesidad: 110,00 (88,00-168,00) mg/dL vs. obesidad: 136,00 (101,00-180,00) mg/dL;  $p=0,018$ ]; de igual forma se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el ácido úrico [sin obesidad: 4,00 (3,40-5,40) mg/dL vs.

obesidad: 4,80 (3,90-5,80) mg/dL;  $p=0,007$ ]; el resto de variables clínicas y metabólicas no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

**Factores de riesgo para obesidad**

En el modelo de regresión logística se observa como el ácido úrico es el factor de riesgo con mayor influencia para obesidad en los individuos, Tabla 4. Se evidenció que los individuos pertenecientes al tercil 3 de ácido úrico presentaron 2 veces más riesgo de padecer obesidad; (OR: 2,27; IC95%: 1,16-4,45;  $p=0,01$ ).

**Tabla 3. Características clínicas y parámetros de laboratorio según la presencia o no de obesidad en pacientes adultos que asisten al servicio de nutrición integral de una franquicia que ofrece servicios de salud. Maracay-Venezuela, 2013.**

	Sin Obesidad			Obesidad			$p^*$
	Mediana	p25	p75	Mediana	p25	p75	
<b>Edad (años)</b>	37,00	29,00	52,00	38,00	31,00	48,00	0,655
<b>Glicemia Ayuno (mg/dL)</b>	89,00	79,00	99,00	88,00	76,00	95,00	0,109
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	183,00	150,00	220,00	178,00	150,00	220,00	0,926
<b>HDL-C (mg/dL)</b>							
Mujeres	44,00	38,00	50,00	43,00	37,00	48,00	0,261
Hombres	42,50	38,00	48,00	40,00	36,00	47,00	0,613
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	106,00	80,00	129,00	105,00	86,00	147,10	0,520
<b>Triacilglicéridos (mg/dL)</b>	110,00	88,00	168,00	136,00	101,00	180,00	0,018*
<b>VLDL-C (mg/dL)</b>	22,00	17,60	33,60	27,20	20,20	36,00	0,018*
<b>Ácido úrico (mg/dL)</b>	4,00	3,40	5,40	4,80	3,90	5,80	0,007*

\* Prueba U de Mann Whitney; a. Diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 4. Modelo de regresión logística de factores de riesgo para obesidad en pacientes adultos que asisten al servicio de nutrición integral de una franquicia que ofrece servicios de salud. Maracay-Venezuela, 2013.**

	Odds Ratio crudo (IC 95% <sup>a</sup> )	p <sup>b</sup>	Odds Ratio ajustado <sup>c</sup> (IC 95%)	p <sup>b</sup>
<b>Sexo</b>				
Femenino	1,00	-	1,00	-
Masculino	1,13 (0,60 - 2,10)	0,70	1,31 (0,66 - 2,60)	0,43
<b>Grupos Etarios (años)</b>				
<30	1,00	-	1,00	-
30-39	1,16 (0,58 - 2,31)	0,67	1,31 (0,64 - 2,68)	0,45
40 o más	1,28 (0,67 - 2,44)	0,44	1,65 (0,77 - 3,55)	0,19
<b>Hipertensión arterial*</b>				
No	1,00	-	1,00	-
Si	0,68 (0,33 - 1,40)	0,30	0,55 (0,24 - 1,27)	0,16
<b>Diabetes mellitus tipo 2*</b>				
No	1,00	-	1,00	-
Si	0,77 (0,33 - 1,79)	0,89	1,07 (0,34 - 3,35)	0,89
<b>Glicemia elevada</b>				
No	1,00	-	1,00	-
Si	0,77 (0,42 - 1,40)	0,39	0,59 (0,25 - 1,36)	0,21
<b>Colesterol total elevado</b>				
No	1,00	-	1,00	-
Si	0,95 (0,56 - 1,61)	0,86	0,83 (0,44 - 1,56)	0,57
<b>HDL-C bajos</b>				
No	1,00	-	1,00	-
Si	1,21 (0,71 - 2,07)	0,47	1,33 (0,72 - 2,45)	0,35
<b>Triacilglicéridos elevados</b>				
No	1,00	-	1,00	-
Si	1,41 (0,83 - 2,39)	0,19	1,23 (0,70 - 2,18)	0,46
<b>Terciles Ácido úrico**</b>				
Tercil 1	1,00	-	1,00	-
Tercil 2	1,73 (0,92 - 3,55)	0,82	1,81 (0,92 - 3,55)	0,82
Tercil 3	2,03 (1,08 - 3,80)	0,02	2,27 (1,16 - 4,45)	0,01

a Intervalo de Confianza (95%), b. Nivel de significancia, c. Ajuste por: Sexo, grupos etarios, antecedente personal de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, glicemia, colesterol total, HDL-C, LDL-C, triacilglicéridos, ácido úrico. \* Antecedente personal; \*\* Terciles de Ácido úrico: Mujeres (Tercil 1: <3,70mg/dL; Tercil 2: 3,70-4,99mg/dL; Tercil 3: ≥5,00mg/dL); Hombres (Tercil 1: <4,18mg/dL; Tercil 2: 4,18-5,79mg/dL; Tercil 3: ≥5,80mg/dL);

## Discusión

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), mil millones de adultos tienen sobrepeso, y más de 300 millones son obesos, esta cifra podría superar los 1500 millones en 2015<sup>1,2</sup>. Las perspectivas de la OMS para el año 2020 señalan que seis de los países con mayor obesidad, en la población mayor de 15 años, serán latinoamericanos: Venezuela, Guatemala, Uruguay, Costa Rica, República Dominicana y México<sup>37</sup>. En América Latina la obesidad se ha convertido en un problema de Salud Pública en los últimos años<sup>4</sup>. En Venezuela, existen pocos estudios representativos que evalúen el comportamiento de la obesidad. En el 2001, García y cols.<sup>38</sup> evaluó el comportamiento de los factores de riesgo cardiovascular en la ciudad de Maracaibo, encontrando una prevalencia del 50% de IMC>25Kg/m<sup>2</sup>.

Por otra parte en el estado Miranda se realizó un estudio donde se evaluó el estado nutricional de 360 adultos que asistieron a dos ambulatorios del municipio Sucre, en la distribución por sexo se observó en la población femenina un 31,11% de sobrepeso y 28,88% de obesidad, mientras que en la población masculina se evidenció un 23,33% de obesidad. Otro estudio realizado en la ciudad

de Maracaibo, Bermúdez y cols.<sup>29</sup> encontraron una prevalencia de obesidad y sobrepeso de 33,3% y 34,8%, en más de 2000 individuos. En nuestro estudio la prevalencia de obesidad fue del 49,6%, mientras que el sobrepeso representó un 29,6%, con un ligero predominio en el sexo masculino. un 30% de sobrepeso<sup>39</sup>.

En cuanto a las comparaciones entre las variables clínicas y metabólicas según la presencia o no de obesidad, la principal variable que mostro diferencias fueron los triacilglicéridos séricos. Fernández y cols.<sup>40</sup>, realizaron un estudio observacional en individuos adultos de ambos sexos con edades entre 18 y 60 años, atendidos en el Instituto Nacional de Endocrinología en el período comprendido entre 2006 y 2008, todos los sujetos (n=214) fueron clasificados en 4 grupos: normopesos, preobesos I (IMC entre 25 y 29,9Kg/m<sup>2</sup>), obeso grado II (IMC de 30 a 34,9 Kg/m<sup>2</sup>), obeso grado III (IMC de 35 a 39,9 Kg/m<sup>2</sup>). Siendo comparadas la medias de las variables antropométricas (peso, talla, IMC) y de laboratorio medidas en suero en los grupos de no obesos y obesos; donde obtuvieron resultados estadísticamente significativos para los parámetros de triacilglicéridos y ácido úrico (p<0,05).

Similar comportamiento se demostró en nuestro estudio con el de ácido úrico, incluso en un contexto multivariante donde se observa como este parámetro es el factor de riesgo de mayor influencia para obesidad en nuestros pacientes, siendo los individuos clasificados en el tercil 3 los que presentaron un riesgo 2 veces mayor para padecer obesidad, en comparación con los del primer tercil. Por su parte, Barbosa y cols.<sup>41</sup> realizaron un estudio observacional transversal, donde evaluaron a 756 individuos (369 hombres) con promedio de edad de  $50,3 \pm 16,1$  años, según quintiles de ácido úrico, presión arterial, IMC, circunferencia abdominal, glicemia, insulina, HOMA-IR, colesterol total, LDL-C, HDL-C, TAG y creatinina. La prevalencia de hipertensión arterial, sobrepeso/obesidad y síndrome metabólico fueron significativamente mayores en los mayores quintiles de ácido úrico ( $p < 0,0001$ ). Con relación a las variables metabólicas, la prevalencia de colesterol, triglicéridos y de intolerancia a la glucosa fueron significativamente mayores en los quintiles más altos de ácido úrico<sup>41</sup>.

Este comportamiento reportado sobre los niveles de ácido úrico pueden estar atribuidos a mecanismos fisiopatológicos observados en la obesidad como entidad que cursa con inflamación de bajo grado crónica<sup>42</sup>. Estas alteraciones que ocurren en el tejido adiposo hipertrófico son muy similares a las de una inflamación clásica<sup>42</sup> ocurrida en el tejido adiposo y que puede diferir entre sujetos obesos en cuanto a la ubicación, el desarrollo de la red vascular, el perfil de síntesis y secreción de adipoquinas, la actividad lipolítica y lipogénica, la infiltración por células inmunes, entre otras<sup>42,43</sup>. Entre los marcadores de inflamación que se encuentran aumentados en la obesidad destacan: proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), Inhibidor del Activador del Plasminogeno I (PAI-1), leptina y resistina<sup>42,43</sup>. En un estudio caso control realizado por Cruz y cols.<sup>44</sup> se comparó la relación de adipocitoquinas proinflamatorias con la grelina y el ácido úrico en sujetos con diferentes grados de obesidad, incluyendo aquellos que habían desarrollado diabetes. Se incluyeron 76 sujetos con diferente índice de masa corporal (IMC): 36 controles y 40 con obesidad, que a su vez se dividieron en categorías de obesidad: 11 obesos ( $30-39,9$  Kg/m<sup>2</sup>), 20 obesos ( $40-60$  Kg/m<sup>2</sup>), y 9 obesos con DM2. Los resultados obtenidos demostraron una correlación positiva con la resistina ( $p < 0,001$ ); leptina ( $p = 0,004$ ), la IL-6 ( $p = 0,001$ ), ácido úrico ( $p = 0,0005$ ) y negativa con la grelina ( $r = -0,431$ ,  $p = 0,028$ ). El estudio concluyó que la obesidad severa y diabetes asociada a la obesidad afecta la grelina y los niveles de ácido úrico. Esto bien puede estar asociado con adipoquinas proinflamatorias, resistencia a la insulina, enzimas hepáticas o de la función renal<sup>44</sup>.

Por otra parte el ácido úrico se ha asociado a una mayor prevalencia de síndrome metabólico, Reyes y cols.<sup>45</sup> realizaron un estudio descriptivo transversal donde estudiaron a 770 pacientes adultos (entre 18 a 65 años de edad) del Hospital Central Norte de Petróleos. Distribuidos en 460

mujeres y 310 hombres, donde se evaluó el ácido úrico y la prevalencia del síndrome metabólico (SM) de acuerdo con los criterios del ATPIII. Donde la prevalencia de SM fue del 75% en hombres y 20% en mujeres cuando presentaron niveles de ácido úrico entre 6 y 7,9 mg/dL, entre 8 a 9,9 mg/dL una prevalencia de SM de 100% hombres y 20% mujeres; y niveles de 10 mg/dL o más presentaron una prevalencia de SM del 100% para hombres y mujeres. Demostrando que la prevalencia del síndrome metabólico se incrementa de manera significativa con el aumento de las concentraciones de ácido úrico<sup>45</sup>. En este mismo orden de ideas está demostrada que la nefrolitiasis de origen de ácido úrico es significativamente más frecuente entre los pacientes con síndrome metabólico, obesidad y diabetes tipo 2<sup>46</sup>.

Otro papel del ácido úrico documentado es su relación con el estrés oxidativo, fenómeno que se ha estudiado dentro de la fisiopatología de la obesidad y otras alteraciones metabólicas<sup>47-57</sup>. Para la comprensión de esta relación es preciso hacer mención que el ácido úrico en el hombre es el producto final del catabolismo de las bases purínicas (adenina y guanina) que forman parte de los nucleótidos monofosfato de adenosina y guanosina (AMP, GMP) y los ácidos nucleicos (ARN y ADN)<sup>46-48</sup>. Las purinas tienen un origen endógeno (resultado de la síntesis de las purinas y del catabolismo de los ácidos nucleicos), de producción relativamente constante, y un origen exógeno, cuya producción puede reducirse hasta en un 40% en las dietas libres de purinas<sup>46,58</sup>. El paso final en el metabolismo de las purinas se realiza por la acción del enzima xantina óxidoreductasa (inhibida por el alopurinol y el febuxostat)<sup>46,59</sup>, que transforma la hipoxantina en xantina y finalmente ácido úrico. Esta enzima genera especies reactivas de oxígeno y aumenta el estrés oxidativo, lo que podría contribuir a la disfunción endotelial propia de la enfermedad cardiovascular con descenso del óxido nítrico<sup>46</sup>. Sin embargo existen opiniones controversiales acerca de las propiedades prooxidativas y antioxidantes del ácido úrico, ya que hay evidencia de que el ácido úrico es un potente eliminador de radicales libres en humanos<sup>60</sup>, aunque gran parte de la evidencia plantea al ácido úrico como un potente marcador para altos niveles de estrés oxidativo asociado con un aumento en la actividad de la xantina oxidasa y aumento consecuente de radicales libres<sup>61</sup>. Por todo lo mencionado anteriormente, es razonable que se determinen las concentraciones de ácido úrico en diferentes condiciones de riesgo para enfermedades cardiovasculares<sup>46-62-65</sup>.

Estos hallazgos demuestran a la obesidad como una condición de la alta prevalencia que afecta cada día a más individuos en nuestra región, pero que más allá de cuantificarlos se deben enfocar políticas dirigidas a su detección precoz y manejo oportuno, mediante la intervención de todo el equipo de salud. Así como también a la identificación de todos aquellos factores de riesgo para obesidad, que en nuestro estudio fue el ácido úrico, que puedan in-

fluir en su aparición para un control temprano de comorbilidades, recomendándose la ejecución de mayores estudios multicéntricos que evalúen el comportamiento a nivel regionalizado de los factores de riesgo para obesidad.

## Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas. Ginebra 2003. Serie de Informes Técnicos 916. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/trs/who\\_trs\\_916\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_916_spa.pdf)
2. Lares M, Velasco Y, Brito S, Hernández P, Mata C. Evaluación del estado nutricional en la detección de factores de riesgo cardiovascular en una población adulta. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 2011; 6 (1):1-7.
3. Povel CM, Beulens JW, van der Schouw YT, Dollé ME, Spijkerman AM, Verschuren WM, Feskens EJ, Boer JM. Metabolic Syndrome Model Definitions Predicting Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 2013; 36:362–368
4. Carneiro A, Lima A, Fontes J, Cajuhy F, Barreto J, Ramos L. Evaluación por imagen del área de grasa visceral y sus correlaciones con alteraciones metabólicas. *Arq Bras. Cardiol*. 2010; 95(6): 698-704.
5. Vincent G, DeMarco, Annaya R, Aroor, James R. Sowers. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nature Reviews Endocrinology* 2014; 10, 364–376. doi:10.1038/nrendo.2014.44
6. Boudewijn Klop, Jan Willem F. Elte, and Manuel Castro Cabezas. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients* 2013, 5(4), 1218-1240; doi:10.3390/nu5041218
7. Andrea M. Kriska, Aramesh Saremi, Robert L. Hanson, Peter H. Bennett, Sayuko Kobes, Desmond E. Williams, William C. Knowler. Physical Activity, Obesity, and the Incidence of Type 2 Diabetes in a High Risk Population. *Am. J. Epidemiol.* (2003) 158 (7):669-675. doi: 10.1093/aje/kwg191
8. Lavie, C.J., Milani, R.V. & Ventura, H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J. Am. Coll. Cardiol*. 53, 1925–1932
9. T. Kurth, J.M. Gaziano, K. Berger. Body mass index and the risk of stroke in men *Arch Intern Med*, 162 (2002), pp. 2557-2562
10. P Pottier, N Presle, B Terlain, P Netter, D Mainard, F Berenbaum. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! *Ann Rheum Dis* 2006;65:1403-1405 doi:10.1136/ard.2006.061994
11. Alan R. Schwartz, Susheel P. Patil, Alison M. Laffan, Vsevolod Polotsky, Hartmut Schneider, and Philip L. Smith "Obesity and Obstructive Sleep Apnea", *Proceedings of the American Thoracic Society* 2008; 5(2):185-192.
12. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS. Obesity and Cardiovascular Diseases - Implications Regarding Fitness, Fatness, and Severity in the Obesity Paradox. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1345–54
13. Lee YH, Lee SH, Jung ES, Kim JS, Shim CY, Ko YG, Choi D, Jang Y, Chung N, Ha JW. Visceral adiposity and the severity of coronary artery disease in middle-aged subjects with normal waist circumference and its relation with lipocalin-2 and MCP-1. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):592-7.
14. Webster RJ, Warrington NM, Beilby JP, Frayling TM, Palmer LJ. The longitudinal association of common susceptibility variants for type 2 diabetes and obesity with fasting glucose level and BMI. *BMC Med Genet* 2010;11:140.
15. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010; 42(5):e418-26.
16. Bhushan B, Misra A, Guleria R. Obstructive sleep apnea is independently associated with metabolic syndrome in obese Asian Indians in northern India. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8:431-5.
17. Velasquez MT, Katz JD. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8:295-305.
18. Burton A, Martin R, Galobardes B, Davey Smith G, Jeffreys M. Young adulthood body mass index and risk of cancer in later adulthood: historical cohort study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(12):2069-77.
19. Nirav R. Patel, Mary J. Ward, Debra Beneck, Susanna Cunningham-Rundles, Aeri Moon. The association between childhood overweight and reflux esophagitis. *J Obes*. 2010;2010. pii: 136909.
20. Alisi A, Manco M, Panera N, Nobili V. Association between tipo two diabetes and non-alcoholic fatty liver Disease in youth. *Ann Hepatol* 2009;8(Suppl 1):S44-S50.
21. Seidell J, Flegal K. Assessing obesity: classification and epidemiology. *Bri Medical Bulletin* 1997;53:238-52.
22. Burkhauser R, Cawley J. Beyond BMI: the value of more accurate measures of fatness and obesity in social science research. *J Health Economics* 2008;27:519-29.
23. Centers for Disease Control Fact Sheet March 2003. "Surveillance of Non-communicable disease factors". Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs273/en/>
24. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence. *Obes Res* 1998;(Suppl 2):S15–209S.
25. Misra A, Wasir J, Vikram N. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. *Nutrition* 2005;21(9):969-76.
26. World Health Organization. Fact Sheet N°311 "Obesity and Overweight". Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
27. Special Issue: Guidelines (2013) for Managing Overweight and Obesity in Adults. *Obesity* 2013; 22 (S2): S41–S410, . DOI: 10.1002/oby.20660
28. Instituto Nacional de Nutrición. Sobrepeso y obesidad en Venezuela (prevalencia y factores condicionales) 2010; 25-102.
29. Valmore Bermúdez, Maikol Pacheco, Joselyn Rojas, Evelyn Córdova, Rossibel Velázquez, Daniela Carrillo, María G. Parra, Alexandra Toledo, Roberto Añez, Eneida Fonseca, Rafael París Marcano, Climaco Cano, José López Miranda. Epidemiologic Behavior of Obesity in the Maracaibo City Metabolic Syndrome Prevalence Study. *Epidemiology of Obesity in Maracaibo City*. *PLoS One*. 2012; 7(4): e35392. doi:10.1371/journal.pone.0035392.
30. Parra Olivares J. Guía de Muestreo. 3era Edición. Colección F.C.E.S. Dirección de Cultura de la Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. (2000). pp 90-92.
31. Mendenhall W, Scheaffer R, Ott L. Elementos de Muestreo. México. Grupo Editorial Iberoamérica; 1987.
32. Health Statistics. NHANES III reference manuals and reports (CDROM). Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 1996. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/cdrom/NHCS/MANUALS/ANTHRO.pdf>
33. Friedewald W T, Levi R I, Fredrickson S D. Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18 (6): 499-502.
34. Molina P, Beltrán S, Ávila A, y cols. ¿Es el ácido úrico un factor de riesgo cardiovascular?, ¿cuál es su implicación en la progresión de la enfermedad renal crónica? *Nefrología Sup Ext* 2011;2(5):131-9
35. Alberti K, Eckel HR, Grundy MS, y cols. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention: National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity". *Circulation* 2009;120:1640-45.
36. Third Report of the Nacional Colesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Final Report. Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2002; 106 (25): 3143-421.
37. Cirilo B. Aspectos epidemiológicos de la obesidad en América Latina: Los desafíos a futuro. *Medwave* 2012;12(1):e5289
38. García-Araujo, M.: «Factores metabólicos y nutricionales como factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares en una población adulta de Maracaibo. *Invest Clin*. 2001; 42 (1): 23-42.

39. Núñez R, Peña A, Pacheco B, Sánchez M, Rivera M. Obesidad en pacientes adultos del Municipio Sucre del Estado Miranda. *AVFT*. 2006; 25:2.
40. Fernández R, Arranz M, Ortega J, Rodríguez J. Resistencia a la insulina y cambios metabólicos en adultos obesos. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2011; 22(2):78-90
41. Barbosa M. Asociación entre Ácido Úrico y Variables de Riesgo cardiovascular en una Población No Hospitalaria. *Arq Bras Cardiol* 2011;96(3):212-218
42. Reyes Marcela. Características inflamatorias de la obesidad. *Rev. chil. nutr.* [online]. 2010, vol.37, n.4 pp. 498-504. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-82010000400011&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-82010000400011&script=sci_arttext)
43. Kohen L, Gómez C, Fernández F, Zurita R, Palma M, Urbietta L. Parámetros hormonales e inflamatorios en un grupo de mujeres con sobrepeso/obesidad. *Nutrición Hospitalaria*. 2011;26(4):884-889
44. Cruz M, Montes D, Zarate A, Tapia M, Álvarez S, Damasio L, Apolinar L. Relationship of ghrelin, acid uric and proinflammatory adipocytokines in different degrees of obesity or diabetes. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(5):1435-1441
45. Reyes A, Navarro J, Islas M, Castro L, Landgrave Narváez C, Landgrave A, Espinosa F. Prevalencia del síndrome metabólico en relación con las concentraciones de ácido úrico. *Med Int Mex* 2009;25(4):278-84
46. Pasalic D, Marinkovi N, Feher-Turkovi L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders – facts and controversies. *Biochemia Medica* 2012;22(1):63–75
47. Lim JH, Kim YK, Kim YS, Na SH, Rhee MY, Lee MM. Relationship between serum uric Acid levels, metabolic syndrome, and arterial stiffness in Korean. *Korean Circ J* 2010;40:314- 20.
48. Sánchez, F.; García, R.; Alarcón, F.; Cruz, M. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gac. Méd. Méx.* 2005, 141, 505–512.
49. Deng, Y.; Scherer, P.E. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010, 1212, E1–E19.
50. Fonseca-Alaniz, M.H.; Takada, J.; Alonso-Vale, M.I.; Lima, F.B. Adipose tissue as an endocrine organ: From theory to practice. *J. Pediatr.* 2007, 83 (Suppl. 5), S192–S203.
51. Steffes, M.; Gross, M.; Lee, D.; Schreiner, P.; Jacobs, D. Adiponectin, visceral fat, oxidative stress and early macrovascular disease: The coronary artery risk development in young adults study. *Obesity* 2006, 14, 319–326.
52. Hukshorn, C.J.; Lindeman, J.H.; Toet, K.H.; Saris, W.H.; Eilers, P.H.; Westerterp Plantenga, M.S.; Kooistra, T. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 1773–1778.
53. Cachofeiro, V.; Miana, M.; Martín, B. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev. Esp. Obes.* 2006, 4, 195–204.
54. Ouchi, N.; Parker, J.L.; Lugus, J.J.; Walsh, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2011, 11, 85–97.
55. Ozata, M.; Mergen, M.; Oktenli, C.; Aydin, A.; Sanisoglu, S.Y.; Bolu, E.; Yilmaz, M.I.; Sayal, A.; Isimer, A.; Ozdemir, I.C. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin. Biochem.* 2002, 35, 627–631.
56. Vincent, H.; Vincent, K.; Vourguignon, C.; Braith, R. Obesity and postexercise oxidative stress in older women. *Med. Sci. Sports Exer.* 2005, 37, 213–219.
57. Higdon, J.; Frei, B. Obesity and oxidative stress: A direct link to CVD? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003, 23, 365–367.
58. Rodwell VW. Metabolism of purine and pyrimidine nucleotides. In: Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA, eds. *Harper's Illustrated Biochemistry*. New York: McGraw Hill; 2009. p. 292-301
59. Benedict JD, Forsham PH, Stetten D, Jr. The metabolism of uric acid in the normal and gouty human studied with the aid of isotopic uric acid. *J Biol Chem* 1949;181:183-93. 3.
60. Waring WS. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. *Q J Med* 2002;95:691-3.
61. Ferguson LD, Walters MR. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of stroke disease: a novel therapeutic approach *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:399-401.
62. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
63. Neogi T, Terkeltaub R, Ellison RC, Hunt S, Zhang Y. Serum Urate Is Not Associated with Coronary Artery Calcification: The NHLBI Family Heart Study. *J Rheumatol* 2011;38:111-7.
64. Alcaino H, Greig D, Castro P, Verdejo H, Mellado R, Garcia L, et al. The role of uric acid in heart failure. *Rev Med Chile* 2011;139:505-15.
65. Dawson J, Quinn TJ, Walters MR. Response to Letter by Proctor. *Stroke* 2008;39:e89.