

## El ácido úrico es un predictor de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la población general

FERNANDO CARDONA<sup>a,b</sup>, GEMMA ROJO-MARTÍNEZ<sup>b,c</sup>, MARÍA DE LA CRUZ ALMARAZ<sup>c</sup>, FEDERICO SORIGUER<sup>c</sup>, EDUARDO GARCÍA-FUENTES<sup>a,b</sup> Y FRANCISCO JOSÉ TINAHONES<sup>a</sup>

### URIC ACID PREDICTS TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN THE GENERAL POPULATION

**Introduction:** Abnormal uric acid levels are considered by some to be a risk factor for metabolic disorders, whereas others consider it to be just a marker. We therefore examined the association between plasma uric acid concentrations and the risk of type 2 diabetes mellitus.

**Material and methods:** We undertook a prospective, 8-year study of 411 persons from the general population with no carbohydrate metabolism disorder at the start of the study evaluated by oral glucose overload. The following variables were measured at the beginning and end of the study: uric acid, triglycerides, cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, glucose and insulin in plasma, body mass index and waist-to-hip ratio. The participants were classified according to their plasma uric acid concentration, with a cut-off at the 33rd percentile (men, 291.45 and women, 208.18  $\mu\text{mol/l}$ ).

**Results:** Participants with plasma uric acid concentrations above the 33rd percentile at the start of the study had worse lipid and anthropometric profiles. These persons were at greater risk for carbohydrate disorder at the end of the 8-year follow-up study (relative risk, 1.73; 95% confidence interval, 1.04-2.8). No significant differences were found in age or in the remaining variables studied between these two groups.

**Conclusions:** Increased uric acid levels in response to a possible chronic increase in oxidative stress may predict future disorders or complications such as type 2 diabetes in otherwise healthy persons.

*Key words:* Uric acid. Diabetes mellitus. Carbohydrate.

<sup>a</sup>CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. CB06/03. Instituto de Salud Carlos III. CIBEROBN. Servicio de Endocrinología y Nutrición. HCU Virgen de la Victoria. Málaga. España.

<sup>b</sup>Fundación IMABIS. Málaga. España.

<sup>c</sup>CIBER de Diabetes y Metabolismo. Instituto de Salud Carlos III. CIBERDEM. Servicio de Endocrinología y Nutrición. HRU Carlos Haya. Málaga. España.

**Introducción:** El ácido úrico ha sido relacionado con elementos de riesgo cardiovascular, y hay autores que lo consideran un factor de riesgo, aunque otros lo consideran un marcador. Ante esta situación, nos planteamos estudiar la asociación entre las concentraciones plasmáticas de ácido úrico y el riesgo de diabetes.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo con 8 años de seguimiento de 411 sujetos de población general sin alteración del metabolismo de los hidratos de carbono valorada mediante sobrecarga oral de glucosa. Se midió, a todos los sujetos, las siguientes variables biológicas al comienzo y al final del estudio: ácido úrico, triglicéridos, colesterol, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, índice de masa corporal, índice cintura/cadera, glucosa e insulina en plasma. Se clasificó a los sujetos en función de la concentración de ácido úrico plasmático, se estableció el punto de corte en el percentil 33 (varones, 291,45  $\mu\text{mol/l}$  y mujeres, 208,18  $\mu\text{mol/l}$ ).

**Resultados:** Los sujetos con concentraciones plasmáticas de ácido úrico por encima del percentil 33 presentaban un peor perfil lipídico y antropométrico. Estos sujetos además presentaban riesgo de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono de 1,73 (intervalo de confianza del 95%, 1,04-2,8) al cabo de los 8 años de seguimiento. No se encontraron diferencias significativas en la edad entre estos dos grupos ni en el resto de las variables estudiadas.

**Conclusiones:** El incremento de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico en respuesta a un posible aumento crónico del estrés oxidativo podría ser un predictor de futuros desórdenes o complicaciones que sufren los individuos sanos, como es la diabetes tipo 2.

*Palabras clave:* Ácido úrico. Diabetes mellitus. Hidratos de carbono.

Este estudio ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER, CB06/03/0018) del Instituto de Salud Carlos III, SAF 2006/12894 del MCYT y el proyecto FIS 05/1307 del Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Correspondencia: Dr. F.J. Tinahones.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. HCU Virgen de la Victoria.  
Manuel Vázquez Montalbán, 1. 29720 Rincón de la Victoria. Málaga. España.  
Correo electrónico: fjtinahones@terra.es; fernando.cardona.exts@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 25-11-2008 y aceptado para su publicación el 19-1-2009.

## INTRODUCCIÓN

En el momento actual vivimos un interesante debate que consiste en demostrar si las cifras elevadas de ácido úrico son un marcador o un factor de riesgo cardiovascular. El ácido úrico (AU) plasmático se relaciona con factores de riesgo cardiovascular, especialmente con la hipertensión y la diabetes mellitus<sup>1</sup>. El AU está considerado como un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular e infarto de miocardio, al comparar a pacientes y sujetos con concentraciones normales de AU y especialmente aquellos en el tercio más bajo del intervalo fisiológico<sup>2-4</sup>.

Kyling<sup>5</sup>, en 1923, puso en evidencia la importancia de la hiperuricemia y su relación con el síndrome metabólico cuando describió tres síndromes clínicos asociados: hipertensión, hiperglucemia e hiperuricemia. En 1988, Reaven<sup>6</sup> mostró el papel central de la resistencia a la insulina en el síndrome X, que más tarde pasaría a conocerse como síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina<sup>6</sup>.

Siete décadas después de los estudios de Kyling, Reaven y Zaveroni proponen añadir la hiperuricemia al conjunto de desórdenes hemodinámicos y metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o síndrome metabólico<sup>7</sup>.

El objetivo de este estudio fue determinar el papel del AU como marcador o factor de riesgo y su relación con la diabetes mellitus, la cual tiene una incidencia de 19,1 casos/1.000 personas-año en esta población del sur de España<sup>8</sup>. Para ello, hemos examinado la relación entre las concentraciones plasmáticas de AU y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus en una cohorte de personas sanas.

## SUJETOS Y MÉTODO

Este estudio se realizó en Pizarra, una ciudad de la provincia de Málaga, fundada en 1818 y con una población de origen caucásica homogénea.

Se estudió a 411 personas (el 34%, varones), con edades entre 18 y 65 años, sin alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono tras una sobrecarga oral de glucosa, seleccionados del censo municipal, el grupo constituyó una submuestra del estudio Pizarra<sup>8</sup>. Se excluyó a mujeres embarazadas, pacientes hospitalizados o aquellos con desórdenes psíquicos.

Los sujetos se reclutaron vía correo para un examen médico en el centro de salud que les correspondía.

### Criterios de selección

Se utilizaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)/American Diabetes Association (ADA) para la clasificación de la diabetes mellitus y el desorden en el metabolismo de los carbohidratos<sup>9</sup>.

Un mismo investigador realizó, a todos los sujetos, una entrevista y un examen clínico estandarizado basado en los procedimientos estándares. Se incluyeron los datos de peso, estatura, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cadera, circunferencia de la cintura e índice cintura/cadera.

Se realizó un test de tolerancia a la glucosa, para ello se administró una sobrecarga oral de glucosa tomando las muestras de sangre basal y a los 120 min. Se separó el plasma y se congeló a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis.

Se midió la glucosa basal y a los 120 min, así como colesterol total, triglicéridos y colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) basales por métodos enzimáticos. La insulina se midió por radioinmunoanálisis (Biosource Europe). El modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA) se utilizó para el cálculo del índice de resistencia a la insulina<sup>10</sup>: resistencia a la insulina = [insulina sérica en ayunas ( $\mu\text{U/ml}$ )  $\times$  glucemia en ayunas ( $\text{mmol/l}$ )] / 22,5.

### Análisis estadístico

Construimos una variable clasificatoria con las concentraciones de ácido úrico, distribuyendo a los sujetos por encima o por debajo del percentil 33 de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico, este valor fue distinto para varones (291,45  $\mu\text{mol/l}$ ) y mujeres (208,18  $\mu\text{mol/l}$ )<sup>11</sup>. Se realizó la prueba de la  $\chi^2$  para estimar diferencias en la distribución de los desórdenes del metabolismo de los hidratos de carbono en función de las concentraciones de ácido úrico plasmático (P33) determinando el riesgo relativo de presentar diabetes mellitus.

Se realizó la prueba de la t de Student para analizar la diferencia de las variables biológicas estudiadas en función del percentil 33 de ácido úrico. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS 12.0 para windows.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Regional Carlos Haya.

## RESULTADOS

La incidencia de trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono en el estudio Pizarra se ha documentado<sup>8</sup>. El análisis del subgrupo de 411 sujetos sin anomalías en el metabolismo de los hidratos de carbono al inicio del estudio muestra que 66 (25,5%) de los 259 sujetos con concentraciones plasmáticas de ácido úrico mayores que el percentil 33 presentaban, a los 8 años de seguimiento, algún desorden en el metabolismo de los hidratos de carbono (alteración de la glucemia en ayunas [IFG], alteración de la tolerancia a la glucosa [IGT], diabetes mellitus), comparados con 25 (16,4%) de los 152 sujetos con concentraciones de ácido úrico por debajo del percentil 33. Estos sujetos, además, presentaban un riesgo del metabolismo de los hidratos de carbono de 1,73 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,041-2,8) al cabo de los 8 años de seguimiento (tabla 1). Cuando se separó la muestra en función del sexo, los hallazgos fueron similares (datos no mostrados).

Al inicio del estudio, los sujetos sin alteración del metabolismo de los hidratos de carbono y con concentraciones de ácido úrico por encima del percentil 33 presentaban un mayor IMC ( $27,5 \pm 5$  frente a  $24,6 \pm 3,8$ ) y concentraciones plasmáticas significativamente más elevadas de colesterol ( $4,98 \pm 1,02$  frente a  $4,78 \pm 0,97$   $\text{mmol/l}$ ), triglicéridos ( $1,06 \pm 0,65$  frente a  $0,88 \pm 0,66$   $\text{mmol/l}$ ) y ácido úrico ( $289,66 \pm 67,21$  frente a

**TABLA 1. Distribución al final del estudio (%) de la clasificación del metabolismo de los hidratos de carbono (OMS 1998) y las concentraciones de ácido úrico plasmático en función del percentil 33 (P33) del grupo de sujetos sin alteración del metabolismo de los hidratos de carbono al inicio del estudio**

	Ácido úrico < P33 (n = 152)	Ácido úrico > P33 (n = 259)
Normal (n = 320)	127 (83,6)	193 (74,5)
IFG/IGT/diabetes mellitus (n = 91)	25 (16,4)	66 (25,5)

IFG: alteración de la glucemia en ayunas; IGT: alteración de la tolerancia a la glucosa; OMS: Organización Mundial de la Salud. p = 0,045; riesgo relativo = 1,73; intervalo de confianza del 95%. 1,041-2,8. Separando por sexo o edad no hay significación en la distribución de los fenotipos del metabolismo de los hidratos de carbono.

196,28 ± 42,82 µmol/l) que los sujetos con concentraciones de ácido úrico por debajo del percentil 33 (tabla 2). Este mismo grupo de sujetos, reevaluados al cabo de 8 años, presentaron mayor IMC (28,7 ± 5,9 frente a 25,9±3,8), cociente cintura/cadera (0,87 ± 0,11 frente a 0,85 ± 0,096), triglicéridos (1,16 ± 0,75 frente a 1 ± 0,52 mmol/l), ácido úrico plasmático (299,77 ± 95,16 frente a 220,07 ± 56,5 µmol/l), insulina basal (8,5 ± 7 frente a 6,5 ± 4,1 µU/dl) e índice de resistencia a la insulina (1,95 ± 1,6 frente a 1,43 ± 1) que los individuos con valores por debajo del percentil 33 de ácido úrico plasmático. Los sujetos con mayores concentraciones de ácido úrico plasmático presentaron también mayores valores de presión arterial tanto al inicio como al final del estudio (tabla 2).

## DISCUSIÓN

En este estudio hemos demostrado que hay una relación directa entre las concentraciones plasmáticas de ácido úrico y el riesgo de desarrollar alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en un grupo de sujetos de población general sana. También hemos encontrado una estrecha relación entre las concentraciones de ácido úrico y los factores clásicos de riesgo cardiovascular.

Clasificando a los sujetos en función de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico, observamos, al inicio de la cohorte, que los pacientes que se encontraban por encima del P33 presentaban un mayor IMC y mayores concentraciones de triglicéridos plasmáticos, lo que indica una clara relación entre estas variables. Ya se ha descrito que un posible subgrupo, en cuanto al síndrome metabólico, correspondería a pacientes con marcada resistencia a la insulina, obesidad central e hipertrigliceridemia, asociación denominada cintura hipertrigliceridémica.

La relación entre IMC, triglicéridos y AU es clásica, ya en el estudio CARDIA<sup>11</sup> se vislumbraba esta asociación. En ese estudio se muestran los posibles mecanismos que explican la relación del ácido úrico con el IMC y algunos componentes del síndrome metabólico, así las concentraciones elevadas de ácido úrico pueden ser el resultado del efecto que produce la hiperinsulinemia en los túbulos renales, disminuyendo la excreción de ácido úrico<sup>11</sup>. Por otro lado, la relación entre las concentraciones elevadas de ácido úrico y triglicéridos está muy estudiada<sup>12-15</sup>. Nuestro grupo ha demostrado que hay dos grupos de sujetos con hiperuricemia, aquellos con hipertrigliceridemia y aquellos sin hipertrigliceridemia<sup>16</sup>. En los sujetos que presentan hiperuricemia e hipertrigliceridemia la modificación dietética de las concentraciones de lipoproteínas de muy baja

**TABLA 2. Distribución de las variables biológicas de la cohorte al inicio del estudio y al final en función del percentil 33 (P33) del ácido úrico plasmático en el grupo de sujetos sin trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono al inicio**

	Cohorte al inicio del estudio		Cohorte al final del estudio	
	Ácido úrico < P33 (n = 152)	Ácido úrico > P33 (n = 259)	Ácido úrico < P33 (n = 152)	Ácido úrico > P33 (n = 259)
Edad (años)	35,2 ± 12,1	34,7 ± 12	42,39 ± 11,9	42,83 ± 12,6
IMC	24,6 ± 3,8*	27,5 ± 5*	25,9 ± 3,8*	28,7 ± 5,9*
C/C	0,8 ± 0,091	0,81 ± 0,091	0,85 ± 0,096*	0,87 ± 0,11*
Glucosa basal (mmol/l)	4,78 ± 0,4	4,86 ± 0,41	5,29 ± 0,68	5,3 ± 0,83
Glucosa 120 min (mmol/l)	5,81 ± 0,99	5,83 ± 0,99	5,41 ± 1,55	5,29 ± 1,8
Colesterol (mmol/l)	4,78 ± 0,97*	4,98 ± 1,02*	6,36 ± 1,33	6,33 ± 1,37
Triglicéridos (mmol/l)	0,88 ± 0,66*	1,06 ± 0,65*	1 ± 0,52*	1,16 ± 0,75*
cHDL (mmol/l)	1,26 ± 0,32	1,23 ± 0,33	1,77 ± 0,43	1,72 ± 0,41
Ácido úrico (µmol/l)	196,28 ± 42,82*	289,66 ± 67,21*	220,07 ± 56,5*	299,77 ± 95,16*
cLDL (mmol/l)	3,43 ± 0,9	3,54 ± 1,03	4,12 ± 1,17	4,07 ± 1,22
PAS (mmHg)	116,9 ± 21,09*	125,41 ± 22,27*	122,09 ± 17,77*	129,04 ± 59,96*
PAD (mmHg)	71,67 ± 13,85	76,09 ± 15,14	75,87 ± 10,6*	81,41 ± 61,12*

C/C: índice cintura/cadera; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; P33: percentil 33. \*p < 0,05 diferencias significativas (prueba de la t de Student).

densidad (VLDL) modifica también las concentraciones de ácido úrico y su excreción fraccionada<sup>17</sup>, además se ha demostrado una estrecha conexión entre ambas metabolopatías y determinados polimorfismos genéticos<sup>18-20</sup>.

Otros autores han descrito que sujetos con mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen concentraciones plasmáticas elevadas de ácido úrico y esta asociación podría estar mediada por el alto estrés oxidativo que presentan estos sujetos<sup>21</sup>. También está descrito que el estrés oxidativo causa las complicaciones presentadas por individuos con DM2<sup>22</sup>. Se ha demostrado que la producción de radicales libres es el elemento clave en la patogenia de las complicaciones diabéticas<sup>23</sup>. Un aumento de insulina, ácidos grasos y glucosa puede incrementar la producción de especies reactivas de oxígeno y el estrés oxidativo puede producir un empeoramiento de la acción y la secreción de la insulina, que conduce a la progresión de la DM2. Este incremento de glucosa y/o ácidos grasos induce el aumento del estrés oxidativo a través de un incremento del gradiente de protones y transferencia de electrones al oxígeno, que conduce a la formación de radicales libres<sup>24</sup>. Incluso se ha observado que el estrés oxidativo tiene un papel crucial en la patogenia de algunas enfermedades y, concretamente, en la DM2, parece que empeora la captación de glucosa en el músculo y en el tejido adiposo<sup>25</sup>. Además, el tratamiento con antioxidantes mejora la resistencia a la insulina<sup>24</sup>. Parece ser que algunos estudios apuntan a una estrecha correlación entre el estrés oxidativo sistémico y el IMC<sup>26</sup>.

Hay muchos interrogantes en torno a la hiperuricemia, empezando porque en el momento actual vivimos un interesante debate que consiste en demostrar si las concentraciones elevadas de ácido úrico son un marcador de riesgo cardiovascular o un factor de riesgo cardiovascular. A este debate contribuye el paradójico efecto del metabolismo de las purinas en el estrés oxidativo. Por un lado, la acción de la xantina oxidasa en la xantina produce ácido úrico y radicales superóxidos que son derivados de especies reactivas de oxígeno<sup>27</sup>; por otro lado, está el efecto antioxidante del propio ácido úrico. Esta paradoja ha producido que aparezcan trabajos donde se demuestra que la administración de alopurinol, que es hiporuricemiente, reduce las especies reactivas de oxígeno<sup>28</sup>, y otros, que muestran que la elevación de la cifras de ácido úrico incrementa la capacidad antioxidante del plasma<sup>29</sup>.

Hay cierta unanimidad en cuanto a la capacidad antioxidante del ácido úrico. Además, resultados de estudios experimentales y clínicos indican que el ácido úrico se incrementa en respuesta al estrés oxidativo<sup>30,31</sup>. Nuestro grupo ha demostrado un descenso de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico tras sobrecarga oral de glucosa o tras sobrecarga grasa, debido a un consumo del ácido úrico en su acción como antioxidante en circunstancias de incremento del estrés oxidativo<sup>12,32</sup>.

La asociación entre obesidad central e hipertriglicéridemia es incuestionable; además, ambas tienen una

marcada capacidad proinflamatoria y prooxidante. Tanto el estrés oxidativo como el estado inflamatorio se han relacionado de forma directa con el desarrollo de resistencia a la insulina. Además, los incrementos de VLDL y quilomicrones se acompañan indefectiblemente del descenso del cHDL que también contribuye a un incremento en el estado oxidativo<sup>33</sup>.

Para verificar esta hipótesis haría falta demostrar que el ácido úrico aumenta en situaciones crónicas que cursan con un mayor estrés oxidativo, y esta situación podría ser debida a un incremento crónico de sustratos, como la glucosa y los triglicéridos, capaces de producir ese incremento del estrés oxidativo. Por ello, un incremento de las concentraciones de ácido úrico podría ser un predictor de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab (Lond)*. 2004;1:10.
- 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.
- Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Alftan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004;164:1546-51.
- Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:409-14.
- Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka "mie-Hyperurika" miesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin*. 1923;44:105-27.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
- Zavaroni I, Mazza S, Fantuzzi M, Dall'Aglio E, Bonora E, Del-signore R, et al. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia. *J Intern Med*. 1993;234:25-30.
- Soriguer F, Rojo-Martínez G, Almaraz MC, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Morcillo S, et al. Incidence of type 2 diabetes in southern Spain (Pizarra Study). *Eur J Clin Invest*. 2008;38:126-33.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ, Consultation W. Definition and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diab Med*. 1998;15:539-53.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
- 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;8:250-61.
- Tinahones FJ, Cardona F, Rojo-Martínez G, Almaraz MC, Cardona I, Vazquez-Mellado J, et al. Decreased levels of uric acid after oral glucose challenge is associated with triacylglycerol levels and degree of insulin resistance. *Br J Nutr*. 2008;99:44-8.

13. Meisinger C, Koenig W, Baumert J, Döring A. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population: the MONICA/KORA cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1186-92.
14. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation.* 2000;102:179-84.
15. 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;266:3008-11.
16. Tinahones FJ, Soriguer FJ, Collantes E, Perez-Lindon G, Sanchez Guijo P, Lillo JA. Decreased triglyceride levels with low calorie diet and increased renal excretion of uric acid in hyperuricaemic-hyperlipidaemic patients. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:609-10.
17. Tinahones FJ, Pérez-Lindon G, C-Soriguer FJ, Pareja A, Sánchez-Guijo P, Collantes E. Dietary alterations in plasma very low density lipoprotein levels modify renal excretion of urates in hyperuricemic-hypertriglyceridemic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1188-91.
18. Cardona F, Tinahones FJ, Collantes E, Escudero A, Garcia-Fuentes E, Soriguer FJ, et al. The elevated prevalence of apolipoprotein E2 in patients with gout is associated with reduced renal excretion of urates. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:468-72.
19. Cardona F, Tinahones FJ, Collantes E, Escudero A, Garcia-Fuentes E, Soriguer FJ. Contribution of polymorphisms in the apolipoprotein AI-CIII-AIV cluster to hyperlipidaemia in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:85-8.
20. Cardona F, Tinahones FJ, Collantes E, Garcia-Fuentes E, Escudero A, Soriguer F. Response to a urate-lowering diet according to polymorphisms in the apolipoprotein AI-CIII-AIV cluster. *J Rheumatol.* 2005;32:903-5.
21. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tataru K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol.* 2003;18:523-30.
22. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes.* 2003;52:1-8.
23. Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Piconi L, Quagliaro L, et al. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation.* 2005;111:2518-24.
24. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:816-23.
25. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114:1752-61.
26. Keaney JF Jr, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:434-9.
27. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol.* 2004;16:589-606.
28. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation.* 2002;106:221-6.
29. Waring WS, Convery A, Mishra V, Shenkin A, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci (Lond).* 2003;105:425-30.
30. Ozguner F, Armagan A, Koyu A, Caliskan S, Koylu H. A novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester prevents shock wave-induced renal tubular oxidative stress. *Urol Res.* 2005;33:239-43.
31. Elmas O, Aslan M, Caglar S, Derin N, Agar A, Alicigüzel Y, et al. The prooxidant effect of sodium metabisulfite in rat liver and kidney. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2005;42:77-82.
32. Cardona F, Túnez I, Tasset I, Garrido-Sánchez L, Collantes E, Tinahones FJ. Circulating antioxidant defences are decreased in healthy people after a high-fat meal. *Br J Nutr.* 2008;100:312-6.
33. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4963-71.