

**ARTÍCULO ESPECIAL****ASPECTOS METABÓLICOS Y COMPLICACIONES DE LA HIPERURICEMIA***METABOLIC ASPECTS AND COMPLICATIONS OF HYPERURICEMIA*

Florencia Aranguren<sup>1</sup>, Mabel Elisa Morales<sup>2</sup>, Luciana Gonzalez Paganti<sup>3,4</sup>, Silvia Russomando<sup>5</sup>, Martin Salazar<sup>6</sup>, Mercedes A. Traversa<sup>1</sup>, Elisa Elena Del Valle<sup>2,7</sup>, Alfredo Wassermann<sup>8</sup>, Alicia Ester Elbert<sup>9</sup>

<sup>1</sup> División Diabetología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Buenos Aires

<sup>2</sup> Fresenius Medical Care, Buenos Aires

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Militar Central "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires

<sup>4</sup> Hospital Alemán, Buenos Aires

<sup>5</sup> Sección Nefrología, Hospital General de Agudos "Gral. Manuel Belgrano", Buenos Aires

<sup>6</sup> Hospital Interzonal General de Agudos "General José de San Martín", La Plata

<sup>7</sup> Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas, Universidad del Salvador, Buenos Aires

<sup>8</sup> Comité de Hipertensión, Sección Nefrología, Hospital Municipal Prof. Dr. Bernardo A. Houssay, Buenos Aires

<sup>9</sup> Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial, Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2015; 35 (3) Pág 140 a 152

**RESUMEN**

El resultado de observaciones epidemiológicas inicia en la actualidad una reevaluación del ácido úrico en diferentes enfermedades metabólicas, enfermedad cardiovascular y renal.

El rol de la hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular independiente es difícil de evaluar aún en análisis de modelos multivariados, dado que existen resultados inconclusos e inconsistentes en la mayoría de los estudios. Esta dificultad se observa por la fuerte asociación del ácido úrico con otros factores clásicos de riesgo cardiovascular que no permiten diferenciar el riesgo.

Durante muchos años se lo consideró una sustancia biológicamente inerte, pero posteriormente se encontró que tiene muchas propiedades biológicas que podrían ser beneficiosas o perjudiciales para los seres humanos. Existen en la actualidad una controversia sobre si su rol es protector por tener propiedades anti-oxidante o lesivo por sus propiedades pro-oxidantes en la placa arterioesclerótica y en tejido adiposo lo que podría determinar que no solo se trate de un marcador de riesgo, sino que conforme un factor

causal en las enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares y/o renales.

En esta revisión hemos actualizado estos conceptos de manera de intentar esclarecer dicho rol, para en un futuro se pueda instituir normas, que actualmente no están establecidas, para decidir si se debe tratar la hiperuricemia, en qué casos, con que niveles de corte y cuáles serían sus objetivos terapéuticos en cada circunstancia.

**PALABRAS CLAVE:** hiperuricemia; enfermedades metabólicas; ácido úrico; factores de riesgo

**ABSTRACT**

The results of epidemiological observations have led to a reevaluation of uric acid role in different metabolic, cardiovascular and renal illnesses. The role of hyperuricemia as an independent cardiovascular risk factor is difficult to evaluate even in multivariate models analysis, since there are inconclusive and weak results in most studies. This difficulty is observed due to the strong association of uric acid with other classic

cardiovascular risk factors which do not allow its distinction as an independently risk factor. For many years it was considered a biologically inert substance, but later, it was found that it has many biological properties which could be beneficial or harmful for human beings. Nowadays there is a controversial discussion about its role, whether it is protective for having anti-oxidant properties or harmful due to its pro-oxidants in the atherosclerotic plaque and in adipose tissue which could determine that it is not only a risk marker, but also a causal factor for metabolic illnesses as diabetes mellitus, metabolic syndrome, cardiovascular and/or renal illnesses. In this consensus we have updated these concepts trying to clarify the mentioned role, so that in the future, regulations could be introduced, which are not established so far, in order to decide whether hyperuricemia must be treated, in which cases, which cut-off levels must be used and which should be the therapeutic objectives in each circumstance.

**KEYWORDS:** hyperuricemia; metabolic diseases; uric acid; risk factors

### **Ácido úrico. Aspectos generales metabólicos**

El resultado de observaciones epidemiológicas<sup>1</sup> inicia en la actualidad una reevaluación del ácido úrico (AU) en diferentes enfermedades metabólicas, enfermedad cardiovascular (ECV) y renal (ER) como factor causal o de progresión de las mismas.

El rol de la hiperuricemia (HU) como factor de riesgo cardiovascular (CV) independiente es difícil de evaluar aun en análisis de modelos multivariados, dado que existen resultados inconclusos e inconsistentes en la mayoría de los estudios. Esta dificultad se observa por la fuerte asociación del AU con otros factores clásicos de riesgo CV que no permiten diferenciar el riesgo.

El aumento en plasma de los niveles de AU en el siglo XX se relaciona, no sólo con el aumento de la frecuencia de la diabetes mellitus (DM) y la obesidad, sino también con el progresivo aumento de la hipertensión (HTA) y ER.

En el seguimiento del estudio Framingham se observó que los niveles se elevaron en los hombres de <3,5 mg/dl en la década de 1920, a aproximadamente 5,0 mg/dl en la década de

1950 y, a 6.0-6.5 mg/dl en el decenio de 1970.

El AU es el producto final de la oxidación de metabolismo de las purinas en los seres humanos y los primates superiores. La mayoría de los otros mamíferos, excepto los perros dálmatas, puede degradar AU a alantoína a través de la enzima uricasa o urato oxidasa, sustancia que por su mayor solubilidad es fácilmente eliminada por orina y como resultado de esta diferencia los niveles de urato en suero son aproximadamente 10% de los de los humanos en estas especies<sup>2</sup>.

Esta diferencia se debe a que la enzima uricasa se modificó en la evolución<sup>3</sup>, el gen que codifica dicha enzima se inactivó por la mutación en la región promotora de este gen, en humanos y primates en la época del Mioceno (8 a 20 millones de años atrás), generando una disminución en su actividad. Se sugiere que esta mutación confirió una ventaja de sobrevivencia a los humanos y primates, para permitir mantener la presión arterial en ambientes carentes de sal. Otra hipótesis es que permitió incrementar la inteligencia a través de propiedades de estimulación cerebral que tendría el AU<sup>4</sup>. El AU se consideró una sustancia biológicamente inerte, pero posteriormente se encontró que tiene muchas propiedades biológicas que podrían ser ya beneficiosas o perjudiciales para los seres humanos. El AU en sí es un anti-oxidante responsable del 60% de la capacidad antioxidante total, por lo tanto, niveles altos de AU se interpretaron como una potencial contrarregulación, o sea, respuesta "protectora" al estrés oxidativo en las enfermedades cardiovasculares<sup>5</sup>.

Durante las últimas 3 décadas, la atención se ha centrado en la determinación de cuáles son los mecanismos por los que los antioxidantes, como el AU, protegen las células de radicales de oxígeno y otras especies de oxígeno activado. La capacidad del urato para eliminar los radicales de oxígeno y proteger la membrana de los eritrocitos a partir de la oxidación de lípidos fue descrito originalmente por Kellogg y Fridovich<sup>6</sup>, y se ha caracterizado aún más por Ames y col. considerando el medio hidrófilo, las concentraciones mayores de AU en el extracelular, y la presencia de moléculas como ácido ascórbico colaboran para su acción antioxidante<sup>7</sup>.

Dentro de las células, el urato está presente en concentración mucho más baja, el medio es

hidrófobo como en la placa arterioesclerótica y en tejido adiposo donde adquiere propiedades pro-oxidantes<sup>8</sup>. Recientes estudios sugieren que en el medio intracelular el AU se convierte en pro-oxidante y que causa disfunción endotelial, habiéndose determinado la presencia de AU intracelular y extracelular medido por técnicas cromatográficas<sup>9</sup>.

En adultos mayores se encontró asociación significativa entre los niveles de AU y marcadores inflamatorios, tales como proteína C - reactiva, interleukina - 1 (IL - 1), IL - 6, receptor de IL - 10, IL - 18, y factor de necrosis tumoral - alfa, lo que sugiere que la AU podría contribuir al estado proinflamatorio de varias condiciones crónicas relacionadas con la edad<sup>10</sup>.

Finalmente, estudios in vitro con células musculares lisas vasculares han demostrado que su incubación con AU estimula sustancias como angiotensina II, tromboxano A2, citocinas inflamatorias como PCR y MCP-1 (proteína quimio-táctica de monocitos), factores de transcripción como NF-kB, factores activadores de proteínas intracelulares como p38 y ERK, factores de proliferación celular tipo ciclooxigenasa Cox2. Estos cambios fueron revertidos por la adición de captopril o losartán, sugiriendo un efecto mediado, al menos en parte, por el sistema renina-angiotensina<sup>11</sup>. Además, en las células del músculo liso de aorta humana se expresó URAT1, un transportador de urato, en su membrana celular<sup>12</sup>, lo que indica un papel funcional específico para AU en estas células. A pesar de ser un antioxidante importante en el plasma humano, desde las últimas décadas del siglo XX surgen publicaciones demostrando que predice el desarrollo de la obesidad, la HTA y enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, estando todas estas afecciones asociadas con el estrés oxidativo<sup>13</sup>.

Químicamente el AU se comporta como un ácido débil con un pKa1 (constante de disociación del ácido) de alrededor de 5,75. Al pH fisiológico (7,40), la mayoría del AU en el líquido extracelular se presenta disociado en un 98% como anión urato monovalente (o urato ácido), fácilmente eliminado por orina por su mayor solubilidad.

A un pH constante la relación entre urato/AU permanece constante, por lo cual la denomi-

nación urato o AU se usan en forma indistinta para referirse al pool total de AU, disociado y no disociado.

Al unirse a su transportador principal, la albumina aumenta su solubilidad disminuyendo la sobresaturación<sup>NOTEREF\_Ref431110996\h \^\* MERGEFOR-MAT 1</sup>, por otro lado al ser la solubilidad urato mono sódico limitada, requiere de un transportador para atravesar las membranas celulares<sup>14</sup>.

Por otro lado en la orina la caída del pH a valores cercanos a 5,7 favorece la formación de AU con lo cual aumenta el riesgo de cristalización y nefrolitiasis<sup>15</sup>.

El nivel de urato, la forma ionizada del ácido úrico se determina por la interacción entre las tasas de producción y eliminación, la primera se genera por el aporte de la ingesta y endógenamente a través del metabolismo de los nucleótidos de purina que son sintetizados tanto en los seres humanos como en los primates superiores, dos tercios de ella se excreta por vía renal y el tercio restante excreta por el intestino<sup>16</sup>.

Se podría definir la HU tomando como parámetro la solubilidad límite del urato en el fluido corporal, o sea un valor mayor a 6,8 mg/dl a la temperatura fisiológica de 37°C y un pH neutro<sup>17</sup>.

La mayoría de los estudios clasifica la HU en mujeres en valores  $\geq 6$  mg/dl y hombres  $\geq 7$  mg/dl respectivamente<sup>18</sup>.

El hombre adulto normal, tiene un pool de urato de aproximadamente 1200 mg, el doble que la mujer; esta diferencia estaría explicada por un aumento de la excreción de Au urinaria en la mujer en edad fértil por acción de los estrógenos, que genera disminución del número de transportadores activos de urato, disminución de su reabsorción tubular, y aumento del aclaramiento de urato.

En la mujer postmenopáusica la brecha con el hombre disminuye.

En el estudio NANHES III se observa que el nivel de AU de los hombres es de 6,06 mg/dl y en la mujer de 4,66 mg/dl o sea un 1,4 mg/dl menor, también se observó un aumento con la edad de 5,21 mg/dl (IC95% 5,11-5,30 mg/dl) a la edad de 20-29 años a 5,72 mg/dl (IC95% 5,61-5,84 mg/dl) en individuos de 80 años esta tendencia se debe fundamentalmente al aumento en las mujeres después de la menopausia<sup>19</sup>.

Con la edad existen modificaciones dinámicas de la reabsorción tubular de urato. Al nacer la excreción fraccional puede alcanzar un 40%, o sea sorprendentemente alta, la cual cae a menos del 20% a los 6 meses y a 8% al año, lo que determina valores séricos bajos en la infancia.

Los valores resultan comparables entre los sexos hasta los 12 años, a partir de este momento son más elevados en los varones ya que disminuye la excreción fraccional en relación al sexo femenino, persistiendo esta diferencia durante la adultez como mencionamos anteriormente<sup>20</sup>.

Las causas por las que algunos individuos tienen el AU más elevado son múltiples. En ancianos la disminución de la función renal y el uso de algunos medicamentos como los diuréticos tiazídicos son causas frecuentes. Aunque las HU leves/moderadas observadas en jóvenes podrían tener un fondo hereditario como polimorfismos genéticos de los transportadores de aniones, la mayoría parece deberse a factores ambientales. En los estudios epidemiológicos la obesidad y el AU están fuertemente asociados; la falta de actividad física, la ingesta calórica excesiva y las dietas ricas en purinas son causas conocidas de aumento del AU.

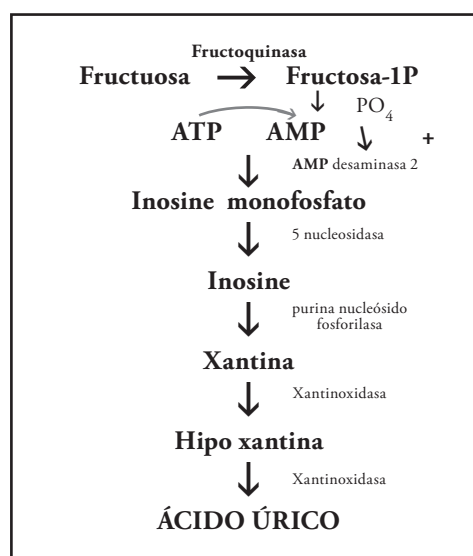
### Ácido úrico. Relación con el metabolismo de la fructosa

Menos conocida es la asociación entre la HU y los azúcares<sup>21</sup>, entre ellos es de particular interés la fructosa pues es la única que aumenta el AU por activación de la fructosa-kinasa hepática. La fosforilación de la fructosa consume ATP, aumenta la carga de purinas intracelulares y deriva en una mayor producción de AU; a diferencia del metabolismo de la glucosa, esta es una vía que no tiene mecanismos reguladores que prevengan la depleción de ATP<sup>22</sup> (**fig. 1**). Las ratas alimentadas con fructosa (pero no con cantidades equivalentes de glucosa) desarrollan HU, HTA, cambios estructurales en las arterias renales y rasgos de insulino-resistencia<sup>23-24</sup>; la disminución del AU, ya sea con el uso de allopurinol o con un agente uricosúrico, previene estos cambios<sup>25</sup>. Cabe mencionar que los cambios observados en la arteriola aferente de ratas alimentadas con fructosa o mediante la inhibición de la uricasa con ácido oxónico son muy similares. Finalmente, en humanos el consumo de fructosa

ha sido asociado con un aumento del AU y de la presión arterial<sup>26</sup>.

Desde su introducción en los años 70 el jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF) ha sido ampliamente usado para endulzar bebidas y alimentos. El JMAF tiene para las empresas ventajas económicas sobre el azúcar tradicional y es posible que la fructosa no cause el mismo nivel de saciedad que la glucosa fomentando el consumo excesivo; hoy es una importante fuente de ingesta de fructosa. En EEUU los adolescentes son la población con más alto consumo de fructosa y el 20% de ellos consume más del 25% de sus calorías como fructosa. Con la amplia exposición de la población pediátrica a bebidas y alimentos endulzados, mecanismos fructosa-inducidos AU-asociados podrían explicar en parte la epidemia de síndrome metabólico (SM), HTA, obesidad y ER<sup>27</sup>.

**Figura 1.** Metabolismo del ácido úrico



La asociación entre AU e HTA puede ser explicado por la hiperinsulinemia, por otro lado la asociación entre AU e hiperinsulinemia/insulinorresistencia es bien conocida aunque los mecanismos implicados son tema de debate. La hiperinsulinemia disminuye la depuración renal de AU por lo que algunos sostienen que el AU aumentado podría ser sólo un “mirón inocente”; sin embargo se ha sugerido que el AU puede causar resistencia a la insulina por efectos sobre el endotelio, el músculo estriado y el tejido adipo-

so. Se ha demostrado en mujeres sanas, que un aumento del AU ya desde niveles considerados "normales" ( $> 4$  mg/dl) se asocia con insulino-resistencia<sup>28</sup>. Cabe destacar que estos valores de AU son muy similares a los descriptos como asociados a HTA en mujeres de EEUU<sup>29</sup>. Estudios recientes demuestran la asociación entre la ingesta de fructosa, aumento del AU y elevación de la presión arterial en niños y adolescentes<sup>30</sup>. La ingesta de fructosa en adultos sanos induce marcadores de SM y aumento de la presión arterial, siendo este aumento bloqueado por el allopurinol<sup>31</sup>. Por último, el consumo excesivo de fructosa, que como mencionábamos aumenta el AU, provoca aumento en la síntesis de triglicéridos e insulinoresistencia por mecanismos que involucran un aumento en las células hepáticas de especies reactivas del oxígeno.

Datos epidemiológicos y experimentales demuestran que el AU puede inducir una forma de HTA que luego se independiza de los niveles del mismo, por lo que las intervenciones deberían ser tempranas, en la niñez y adolescencia. El consumo excesivo de fructosa en golosinas y bebidas endulzadas en los niños podría ser un blanco para la prevención primordial y primaria de la HTA, más aun considerando que, por ejemplo en EEUU, las bebidas endulzadas han desplazado a los productos lácteos en su importancia como fuente calórica en los niños<sup>32</sup>.

Consideramos importante desarrollar en esta actualización la relación que existe de la HU en asociación a un número importante de patologías cardiovasculares como hipertensión, SM, DM, disfunción endotelial, alteraciones cardiovasculares<sup>2</sup>.

### Ácido úrico. Relación con la presión arterial

La asociación entre el AU y la HTA se conocen desde finales del siglo XIX, pero aún existe controversia acerca del papel que el mismo juega. Puede atribuírsele un rol patogénico o es simplemente un marcador.

Existe evidencia que apoya un rol causal. Podría decirse que la hiperuricemia cumple con los postulados de Koch respecto de la producción de HTA<sup>33</sup>. En modelos animales, al inducir HU leve, se observa que desarrollan HTA, cuyo incremento tiene correlación directa con los niveles de AU. Si junto con el Acido Oxónico (inhi-

bidor de la uricasa) se les administra allopurinol, se previene tanto la HU como la HTA, si se corrige la HU se reducen las cifras de tensión arterial<sup>34</sup>. A su vez, hay trabajos epidemiológicos en humanos adultos, que muestran que a medida que se incrementan los valores de AU aumenta la tasa de pacientes que desarrollan HTA<sup>35</sup>. Esto se observa incluso en forma independiente de la edad, índice de masa corporal, DM, tabaquismo y función renal<sup>36</sup>, así como de niveles de colesterol, triglicéridos e ingesta alcohólica<sup>37</sup>. En varios estudios realizados sobre adultos jóvenes se observó que a mayores niveles de AU, mayor el riesgo para desarrollar HTA<sup>38</sup>. Esta relación parece aún más marcada en niños y adolescentes. En el análisis del NHANES 1999-2006, en 6036 sujetos entre 12 y 17 años, se observó que aquellos con HTA tenían un AU promedio de 5.6 mg/dl, mientras que en los normotensos el valor correspondía a un nivel de 5 mg/dl, ajustado por edad, sexo, raza e índice de masa corporal<sup>39</sup>.

Los adultos que desarrollan HTA tenían un mayor nivel de AU en la infancia, que aquellos que permanecen normotensos<sup>40</sup>. En 125 niños evaluados por HTA, el 89% de los que tenían HTA primaria tenían un nivel de AU  $> 5,5$  mg/dl, mientras esto se observaba en sólo el 30% con HTA secundaria, y en ninguno con HTA de guardapolvo blanco o en el grupo control. La correlación entre el AU y la HTA fue lineal<sup>41</sup>.

Finalmente, varios trabajos han encontrado que disminuir los niveles de AU con allopurinol, desciende la tensión arterial, sobre todo en adolescentes<sup>42</sup>. Frente a la posibilidad de que el allopurinol baje la TA por otros mecanismos, se comparó su efecto vs probenecid vs placebo, observándose reducción de la TA en los dos primeros<sup>43</sup>. Actualmente se encuentra en curso un trabajo prospectivo randomizado en adultos para investigar el efecto del descenso del AU en pacientes con pre-HTA<sup>44</sup>. Los mecanismos propuestos por los que el AU produciría HTA son la disfunción endotelial, inflamación, proliferación de la célula muscular lisa vascular y la activación del sistema renina angiotensina<sup>45-47</sup>.

Los estudios en animales muestran que la hiperuricemia sostenida produce arteriopatía aferente, fibrosis intersticial, y glomeruloesclerosis, induciendo HTA sal sensible, independizada en esta etapa de la HU<sup>34-45</sup>.

### Ácido úrico. Relación con el síndrome metabólico y la diabetes mellitus

Existen evidencias de que el AU puede también jugar un rol patogénico en el desarrollo del SM. Históricamente la HU observada en el SM ha sido atribuida a la hiperinsulinemia, considerando que la insulina reduce la excreción renal del AU<sup>48</sup>. Sin embargo, la HU puede preceder al desarrollo de la hiperinsulinemia - de la obesidad y de la DM<sup>52-54</sup> e incluso puede estar presente en individuos con SM, en ausencia de sobrepeso y de obesidad. En un estudio que analizó la relación entre HU y SM en individuos con índice de masa corporal (IMC) normal se comprobó que sólo el 5,9% de la población con valores menores de 6 mg/dl tuvo SM, mientras que el mismo estuvo presente en el 59% de los casos en los que la uricemia fue de 10 mg/dl o más<sup>55</sup>.

La asociación entre HU y la alteración de la homeostasis glucémica fue señalada por primera vez en la década del 20, entre 1950 y 1960 se determinó la coexistencia de DM y gota en presencia de obesidad, y fue por primera vez en 1975 que se reconoció a la HU como un factor de riesgo mayor (independiente) de DM<sup>56-59</sup>

En este sentido un estudio Finlandés<sup>60</sup> orientado a establecer la relación entre los niveles séricos de AU y el riesgo de DM tipo 2 determinó un aumento del 65% en el riesgo de incidencia de DM por cada 1 mg/dl de aumento de la uricemia, datos que fueron confirmados por el Rancho Bernardo Study en 2009<sup>61</sup>.

Coincidentemente el estudio de Rotterdam, que evaluó datos de individuos de 55 años o mayores, reportó que el riesgo de desarrollar DM tipo 2 en el cuartil más alto de AU (> 6,2 mg/dl) era 1,68 veces mayor que en el cuartil más bajo (AU ≤ 4,5 mg/dl). Se debe considerar que, de acuerdo a datos publicados, hay una fuerte asociación entre el nivel de AU y distintas covariables que también se asocian con mayor riesgo para DM tipo 2 como HTA, alcohol, IMC, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, etc.)<sup>62</sup>.

La prevalencia de HU en pacientes con DM 2 es alta, Ogbera y colaboradores reportaron una prevalencia del 25% de HU en el grupo estudiado con DM 2<sup>63</sup>.

Diferentes estudios han demostrado un incremento lineal de la uricemia con la glucemia, hasta valores de aproximadamente 126 mg/dl en

ayunas y 180 mg/dl a las 2 horas de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), y una relación negativa entre ambos cuando las glucemias son mayores<sup>64</sup>.

El análisis de distintas poblaciones ha demostrado valores de AU mayores en individuos con tolerancia alterada a la glucosa (TAG), que en controles sanos y que en pacientes con DM<sup>65</sup>.

La glucosuria secundaria a la hiperglucemia podría explicar, en gran medida, la disminución de la uricemia por mayor filtración renal de AU. Este mecanismo se ha comprobado tanto en DM tipo 1 como en tipo 2<sup>66</sup>.

En pacientes con DM tipo 1 la hipoinsulinemia endógena, con la consecuente disminución de la reabsorción tubular de AU, explica los niveles bajos de uricemia, y como se ha referido, la hiperglucemia que genera diuresis osmótica puede incrementar la hipouricemia, independientemente del tipo de DM<sup>66</sup>.

En pacientes con hiperinsulinemia secundaria a insulinoresistencia, los niveles plasmáticos de AU aumentan por el incremento de su reabsorción a nivel del túbulo proximal renal, esto explica la frecuente asociación entre HU, SM y esteatohepatitis no alcohólica, incluso sin implicancias patogénicas demostradas<sup>67-68</sup>. En este sentido se han realizado estudios en modelos animales relacionando el AU con el desarrollo del SM<sup>25</sup>. Uno de los mecanismos propuestos está relacionado con el hecho de que la captación de glucosa en el músculo esquelético depende del incremento del flujo vascular mediado por óxido nítrico endotelial, estimulado por insulina<sup>69</sup>. La HU desencadena SM en ratas, la indicación de allopurinol a pacientes con SM mejora la disfunción endotelial. Otro mecanismo propuesto está orientado a los cambios inflamatorios y oxidativos que el AU induce en el adipocito, defecto central de la causa de SM en ratas<sup>70-71</sup>.

Finalmente aunque la asociación frecuente de HU con DM tipo 2 y sus complicaciones, así como con los factores de riesgo aterogénicos agrupados en el SM son claros, el rol del AU en la patogénesis de estas entidades sigue siendo controversial.

Estudios futuros, prospectivos y de intervención, podrán clarificar y orientar una sistemática de seguimiento y tratamiento respaldados en mayor evidencia.

## Ácido úrico. Aspectos metabólicos de la nefrolitiasis

Se sabe que el metabolismo fructosa-úrico puede intervenir en el desarrollo de la ER incluyendo la aparición de albuminuria y/o alteración de la función renal, sin embargo el mecanismo no está totalmente aclarado. Hay evidencia en animales que la inhibición de su producción protege de la lesión tubulointersticial<sup>72-73</sup>.

La frecuencia de la nefrolitiasis úrica es de 7-40%, dependiendo de las poblaciones evaluadas, variando con la edad, género, localización geográfica y variables medioambientales locales. En nuestro medio la frecuencia de litos de AU es del 10%<sup>74</sup>.

La cristalización del AU depende de 3 factores: pH urinario, excreción de AU y volumen urinario. Pero la presencia de un pH urinario ácido es el principal determinante de la concentración de AU no disociado en orina y por lo tanto el factor predisponente principal para la formación de cálculos úricos. La presencia de un aumento en la uricosuria y un bajo volumen urinario son factores agregados de riesgo litiasico. La mayoría de los pacientes con litiasis úrica idiopática presentan excreción de AU normal mientras que el pH urinario está marcadamente disminuido.

La constante de disociación del primer protón del AU (pKa) es 5,35 en orina a 37°C. La solubilidad del AU no disociado es solamente de 96±2 mg/l; en presencia de un pH 5,35, la mitad del AU presente en la orina está en su forma no disociada, por lo cual una excreción normal de AU (ej. 500 mg/día) no estará en solución a menos que el volumen urinario sea mayor a 3 l/día. A medida que disminuye el pH urinario por debajo de 5,35 la mayoría del AU estará en su forma no disociada, favoreciendo la cristalización del AU.

El término diátesis gotosa se ha utilizado para describir a los pacientes que forman cálculos de AU y presentan pH urinario bajo y excreción fraccional de AU disminuida, similar a lo observado en pacientes con gota primaria, pero que no presentan artritis gotosa. En la actualidad dicho término se está reemplazando por el de pH urinario persistentemente ácido o excesivamente ácido.

Los cálculos de AU se encuentran también asociados con enfermedades diarreicas<sup>75</sup>, DM<sup>76</sup>,

obesidad<sup>77</sup>, gota y SM<sup>78</sup>. La diarrea disminuye el pH urinario debido a la pérdida de álcalis en las heces.

En los otros grupos de formadores de litiasis de AU, el mecanismo patogénico para la excesiva acidez urinaria es heterogéneo y en gran parte desconocido. La presencia de un pH urinario persistentemente bajo puede deberse a: 1) aumento en la secreción de H<sup>+</sup> en el nefrón distal, 2) entrada reducida de NH<sub>3</sub> en el túbulo colector medular. La primera situación se acompaña de alta excreción de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> y la segunda de una excreción relativamente menor del mismo. En los pacientes con litiasis úrica idiopática la situación observada es una menor excreción de NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Esto podría ser por una síntesis disminuida de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> en el túbulo contorneado proximal (TCP) o por alteración en la secreción de NH<sub>3</sub> a nivel medular. Entre las causas de síntesis reducida de NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, está el incremento del pH intracelular en el TCP, como se observa cuando hay compromiso en la salida de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> de las células vía el cotransporte sodio-bicarbonato<sup>79</sup>. La resistencia a la insulina se acompaña de una menor excreción de amonio, ya que la insulina aumenta la síntesis de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> a partir de L-glutamina en el TCP y estimula allí el intercambio Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (o Na<sup>+</sup>/NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), favoreciendo la secreción de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> a ese nivel; estas acciones de la insulina favorecen la amortiguación de iones de hidrógeno y explica por qué la insulinoresistencia podría ser en parte responsable de la excesiva acidez urinaria en estos pacientes<sup>80-81</sup>. Finalmente, una alteración en la secreción de NH<sub>3</sub> a nivel medular podría deberse a una menor apertura de los canales de NH<sub>3</sub> medulares<sup>79</sup>.

La gota primaria es un desorden hereditario transmitido en forma autosómica dominante, tiene una incidencia familiar del 10 al 30% y es más común en los hombres. Los cálculos de AU se encuentran aproximadamente en el 20% de los pacientes con gota primaria es decir una frecuencia 1000 veces mayor que en la población general. Tanto una sobreproducción como una disminución de la excreción renal de AU juegan un importante rol en la patogénesis de la HU en éstos pacientes, pero la misma no es factor predisponente para la formación de cálculos. Si bien se puede observar hiperuricosuria en el paciente gotoso, el mecanismo principal de la litogénesis

de AU es la presencia de un pH urinario excesivamente ácido<sup>82</sup>.

Diferentes autores han investigado la relación entre obesidad, DM, SM y pH urinario. El primer estudio que evaluó la relación entre pH urinario y obesidad abarcó una gran población: 4.883 pacientes con nefrolitiasis provenientes de dos centros de referencia de EUA; se observó una correlación inversa significativa entre pH urinario y peso corporal. Esta correlación persistió luego de ajustar el pH por edad, creatinina y sulfato. Este último indica que el pH bajo no se explica totalmente por la carga ácida proteica<sup>83</sup>.

Por otro lado Cameron y col. compararon el pH urinario en pacientes con DM tipo 2 sin litiasis renal, pacientes con litiasis urinaria y sujetos controles. Se observó una relación inversa significativa entre pH y peso corporal en todos los grupos; los pacientes con litiasis y diabetes presentaron un pH urinario muy similar y significativamente más ácido que los sujetos normales controles<sup>84</sup>. La relación entre SM y pH urinario fue evaluada en 148 sujetos no litíasicos, de los cuales 44 presentaban características de SM y pH urinario significativamente menor<sup>85</sup>.

Todos estos estudios muestran que el pH urinario ácido es un hallazgo frecuente en la obesidad, el SM y en la DM tipo 2, que podría ser en parte secundario a insulinoresistencia.

En un estudio se usó el clampeo hiperinsulinémico-euglucémico comparando pacientes con nefrolitiasis y sujetos no litíasicos; se pudo observar que los pacientes con litiasis presentan resistencia a la insulina, y en los sujetos no litíasicos el menor requerimiento de glucosa se asoció a menor pH urinario, favoreciendo la hipótesis que la insulinoresistencia juega un rol en la generación de pH urinario ácido<sup>78</sup>.

Los niños con litiasis de AU pueden –como los adultos– tener pH urinario bajo e insulinoresistencia.

En 10 a 15 % de los cálculos de oxalato de calcio (OxCa) el factor predisponente para la litogénesis es la hiperuricosuria. Los pacientes formadores de éstos cálculos se caracterizan por litiasis cálcica recurrente, hiperuricosuria, pH urinario > de 5.5 y normocalciuria.

La causa de hiperuricosuria es debida a un aumento de la carga filtrada de AU por elevada ingesta de alimentos ricos en purinas, acelerada

degradación celular como se observa en enfermedades mieloproliferativas o alteración en los pasos enzimáticos del metabolismo de las purinas con sobreproducción de AU. De las tres situaciones la mayor prevalencia en los pacientes litíasicos es la dieta rica en purinas<sup>82</sup>.

El pH urinario de los pacientes hiperuricosúricos formadores de cálculos cálcicos se caracteriza por ser > de 5,5 como nos referimos anteriormente con este valor comienza a predominar la forma disociada del AU que es el anión urato encontrándose principalmente como urato monosódico. Con pH urinario de 6,5 el 100% del AU se encuentra en forma aniónica. La presencia de hiperuricosuria con este nivel de pH urinario provoca una sobresaturación de la orina con urato monosódico que promueve la cristalización de oxalato de calcio. Los mecanismos probables serían por nucleación heterogénea, atenuación de inhibidores macromoleculares de litogénesis o por un fenómeno de salting out<sup>86</sup>.

### **La hipertensión podría inducir hiperuricemia**

Para finalizar nos pareció interesante realizar un análisis de la asociación entre la presencia de HTA y la HU. Un tercio de los pacientes con HTA presentan niveles elevados de AU<sup>87-88</sup>. La existencia de la relación entre estos dos marcadores ha sido examinada en varios estudios epidemiológicos y estudios clínicos incluyendo más de 100.000 individuos, hallando algunos una relación causal que establece al AU como factor de riesgo para HTA y enfermedad cardiovascular<sup>89-90</sup>, en tanto otros estudios sugieren que la HU podría ser una consecuencia de los cambios renales en los pacientes con HTA, entre los cuales destaca la disminución de la eliminación renal de AU<sup>90</sup>. Esta disminución podría originarse en una reducción de la secreción o un incremento de la reabsorción en individuos hipertensos con función renal conservada<sup>91-92</sup>.

En los estadios hipertensivos tempranos se aprecia incremento de la resistencia vascular renal y disminución del flujo plasmático renal<sup>93</sup>, conduciendo a isquemia renal que ha sido relacionada con HTA sal sensible<sup>94</sup>. La isquemia renal incrementaría la producción de lactato en las células tubulares, el cual activaría el intercambiador URAT1, que estimula la captación de urato, disminuyendo su eliminación e indu-



ciendo HU<sup>95</sup>. Otros autores demostraron que el nivel de AU se asociaba directamente con el incremento de la resistencia vascular renal, e inversamente con el flujo plasmático renal<sup>96</sup>, por cuanto se ha relacionado al lesión de órgano blanco por HA en pacientes con niveles elevados de AU a la presencia de cierto grado de isquemia.

La disminución en la excreción de AU ha sido también vinculada al aumento en la reabsorción de sodio mediada por insulina en pacientes con hiperinsulinemia, la cual es común en pacientes hipertensos, interpretándose a la HU como un marcador de resistencia insulínica<sup>97-101</sup>. Adicionalmente la hiperinsulinemia incrementa la actividad simpática que contribuye aún más a aumentar los niveles de AU<sup>98</sup>. Cuando la resistencia insulínica mejora, ya sea por una dieta disminuida en calorías o por glitazonas, disminuye la uricemia en hipertensos con sobrepeso<sup>102</sup>.

También se ha observado niveles elevados de AU en individuos con alteración de la vasodilatación braquial mediada por flujo, sugiriéndose que la isquemia podría incrementar la producción de AU; en tanto, una dieta que estimulaba la producción de óxido nítrico disminuyó los niveles de AU, sugiriendo que la reducción de la isquemia podría reducir la actividad de la xantina oxidasa o la actividad del URAT1<sup>103</sup>. La hipótesis que la isquemia renal podría inducir HU se sostiene adicionalmente por el efecto de los diuréticos en el tratamiento antihipertensivo. El tratamiento con diuréticos tiazídicos produce incremento de la uricemia dosis dependiente. Este incremento ha sido relacionado tanto con la reducción del volumen circulante como con la disminución de la secreción renal de urato<sup>104-105</sup>.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Vlassopoulos D. New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2012;34(4):510-20.
2. Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology

of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol*. 2013; 14:164.

3. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension*. 2002;40(3): 355-60.

4. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol*. 2005; 25(1):3-8.

5. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2000;148(1):131-9.

6. Kellogg EW 3rd, Fridovich I. Liposome oxidation and erythrocyte lysis by enzymically generated superoxide and hydrogen peroxide. *J Biol Chem*. 1977;252(19):6721-8.

7. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-causing aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(11):6858-62.

8. Vásquez-Vivar J, Santos AM, Junqueira VB, Augusto O. Peroxynitrite-mediated formation of free radicals in human plasma: EPR detection of ascorbyl, albumin-thiyl and uric acid-derived free radicals. *Biochem J* 1996;314(Pt 3):869-76.

9. Kim KM, Henderson GN, Ouyang X, Frye RF, Sautin YY, Feig DI, et al. A sensitive and specific liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of intracellular and extracellular uric acid. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009 Jul 15;877(22):2032-8.

10. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood*. 2005; 105(6):2294-9.

11. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*. 2003; 425(6957):516-21.

12. Price KL, Sautin YY, Long DA, Zhang L, Miyazaki H, Mu W, et al. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):1791-5.

13. Nakagawa T, Kang DH, Feig D, Sanchez-Lozada LG, Srinivas TR, Sautin Y, et al. Unearthing uric acid: an ancient factor with recently found significance in renal and cardiovascular disease. *Kidney Int*. 2006;69(10):1722-5.

14. Wright AF, Rudan I, Hastie ND, Campbell H. A 'complexity' of urate transporters. *Kidney Int*.

2010;78(5):446-52.

15. Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19(6):358-71.

16. Anzai N, Endou H. HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000646>" Urate transporters: an evolving field. *Semin Nephrol*. 2011;31(5):400-9.

17. Grassi D, Ferri L, Desideri G, Di Giosia P, Cheli P, Del Pinto R, et al. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des*. 2013;19(13):2432-8.

18. De Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4:12.

19. Rho YH, Zhu Y, Choi HK. The epidemiology of uric acid and fructose. *Semin Nephrol*. 2011;31(5):410-9.

20. Stiburkova B, Bleyer AJ. Changes in serum urate and urate excretion with age. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012 Nov;19(6):372-6.

21. Rho YH, Zhu Y, Choi HK. The epidemiology of uric acid and fructose. *Semin Nephrol*. 2011;31(5):410-9.

22. Fox IH, Kelley WN. Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricemia in man. *Metabolism*. 1972;21(8):713-21.

23. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension*. 1987;10(5):512-6.

24. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(4):899-906.

25. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(3):F625-31.

26. Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani JP. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(3):R730-7.

27. Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics*. 2012;129(3):557-70.

28. Salazar MR, Espeche WG, March CE, Marillet AG, Balbín E, Dulbecco CA, et al. Optimal uric acid threshold to identify insulin resistance in healthy women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012;10(1):39-46.

29. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Arch Intern Med*. 2009;169(2):155-62.

30. Bobridge KS, Haines GL, Mori TA, Beilin LJ, Oddy WH, Sherriff J, et al. Dietary fructose in relation to blood pressure and serum uric acid in adolescent boys and girls. *J Hum Hypertens*. 2013;27(4):217-24.

31. Perez-Pozo SE, Schold J, Nakagawa T, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Lillo JL. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(3):454-61.

32. Nielsen SJ, Popkin BM. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. *Am J Prev Med*. 2004;27(3):205-10.

33. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Mazzali M, Feig DI, Kanbay M, Sautin YY. What are the key arguments against uric acid as a true risk factor for hypertension? *Hypertension*. 2013;61(5):948-51.

34. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38(5):1101-6.

35. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*. 2005;45(1):28-33.

36. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, Evans GW, Nieto FJ, Wagenknecht LE, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension*. 2006;48(6):1037-42.

37. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension*. 2006;48(6):1031-6.

38. Feig DI. The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(6):346-52.

39. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, Miller ER 3rd, Fadrowski JJ. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension*. 2012;59(4):811-7.

40. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2005;45(1):34-8.

41. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003;42(3):247-52.

42. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diag-

nosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300(8):924-32.

43. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012;60(5):1148-56.

44. Song K, Wang Y, Wang G, Zhang Q, Jiao H, Huang G, et al. Does decreasing serum uric acid level prevent hypertension? A nested RCT in cohort study: rationale, methods, and baseline characteristics of study cohort. *BMC Public Health*. 2013;13:1069.

45. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kannelis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-90.

46. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67(5):1739-42.

47. Kannelis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*. 2003;41(6):1287-93.

48. Quiñones Galvan A, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol*. 1995;268(1 Pt 1):E1-5.

49. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2005;1(2):80-6.

50. Carnethon MR, Fortmann SP, Palaniappan L, Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol*. 2003;158(11):1058-67.

51. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension*. 2003;42(4):474-80.

52. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(6):523-30.

53. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(2):361-2.

54. Chien KL, Chen MF, Hsu HC, Chang WT, Su TC, Lee YT, et al. Plasma uric acid and the risk of type 2 diabetes in a Chinese community. *Clin Chem*.

2008;54(2):310-6.

55. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007;120(5):442-7.

56. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie Syndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin*. 1923;44:105-2.

57. Engelhardt HT, Wagner EL. Gout, diabetes mellitus and obesity, a poorly appreciated syndrome. *South Med J*. 1950;43(1):51-3.

58. Mikkelsen WM. The possible association of hyperuricemia and/or gout with diabetes mellitus. *Arthritis Rheum*. 1965;8(5):853-64.

59. Medalie JH, Papier CM, Goldbourt U, Herman JB. Major factors in the development of diabetes mellitus in 10,000 men. *Arch Intern Med*. 1975;135(6):811-7.

60. Niskanen L, Laaksonen DE, Lindström J, Eriksson JG, Keinänen-Kiukaanniemi S, Ilanne-Parikka P, et al. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care*. 2006;29(3):709-11.

61. Kramer CK, von Mühlen D, Jassal SK, Barrett-Connor E. Serum uric acid levels improve prediction of incident type 2 diabetes in individuals with impaired fasting glucose: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1272-3.

62. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(2):361-2.

63. Ogbera AO, Azenabor AO. Hyperuricaemia and the metabolic syndrome in type 2 DM. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:24.

64. Herman JB, Goldbourt U. Uric acid and diabetes: observations in a population study. *Lancet*. 1982;2(8292):240-3.

65. Katsiki N, Papanas N, Fonseca VA, Maltezos E, Mikhailidis DP. Uric acid and diabetes: Is there a link? *Curr Pharm Des*. 2013;19(27):4930-7.

66. Boner G, Rieselbach RE. The effect of glucose upon reabsorptive transport of urate by the kidney. *Adv Exp Med Biol*. 1974;41:781-7.

67. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid--a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia*. 1987;30(9):713-8.

68. Chou P, Lin KC, Lin HY, Tsai ST. Gender differences in the relationships of serum uric acid with fasting serum insulin and plasma glucose in patients without diabetes. *J Rheumatol*. 2001;28(3):571-6.

69. Cook S, Hugli O, Egli M, Vollenweider P,

- Burcelin R, Nicod P, et al. Clustering of cardiovascular risk factors mimicking the human metabolic syndrome X in eNOS null mice. *Swiss Med Wkly*. 2003;133(25-26):360-3.
70. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;293(2):C584-96.
71. 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(12):1752-61.
72. Lanaspá MA, Ishimoto T, Cicerchi C, Tamura Y, Roncal-Jimenez CA, Chen W, et al. Endogenous fructose production and fructokinase activation mediate renal injury in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(11):2526-38.
73. Nakayama T, Kosugi T, Gersch M, Connor T, Sanchez-Lozada LG, Lanaspá MA, et al. Dietary fructose causes tubulointerstitial injury in the normal rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298(3):F712-20.
74. Ferretti JL, Sarano H, González A, Dotta A, Boccio C, Premoli JJ, et al. Prevalencia de trastornos metabólicos en 500 pacientes urolitiásicos del litoral argentino. *Arch Esp Urol*. 1988;41(6):434-40.
75. Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, Coe FL. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int*. 2003;63(1):255-65.
76. Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):2026-33.
77. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, Dahm P, Maloney ME, Mathias BJ, et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol*. 2004;172(1):159-63.
78. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int*. 2004;65(2):386-92.
79. Kamel KS, Cheema-Dhadli S, Shafiee MA, Davids MR, Halperin ML. Recurrent uric acid stones. *QJM*. 2005;98(1):57-68.
80. QJM. 2005;98(1):57-68.
81. Chobanian MC, Hammerman MR. Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments. *Am J Physiol*. 1987;253(6 Pt 2):F1171-7.
82. Gesek FA, Schoolwerth AC. Insulin increases Na(+)-H+ exchange activity in proximal tubules from normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1991;260(5 Pt 2):F695-703.
83. Pak CY. Renal stone disease: pathogenesis, prevention, and treatment. Boston: Academic Publishers, 1997, p. 105-7.
84. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2004;65(4):1422-5.
85. Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B, Moe OW, Sakhaee K. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1422-8.
86. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(5):883-8.
87. Zerwekh JE, Holt K, Pak CY. Natural urinary macromolecular inhibitors: attenuation of inhibitory activity by urate salts. *Kidney Int*. 1983;23(6):838-41.
88. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricemia. *Lancet*. 1966;1(7427):15-8.
89. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med*. 1966;275(9):457-64.
90. Alderman MH. Uric acid and cardiovascular risk. *Curr Opin Pharmacol*. 2002;2(2):126-30.
91. Puig JG, Ruilope LM. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens*. 1999;17(7):869-72.
92. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron*. 1991;59(3):364-8.
93. García Puig J, Mateos Antón F, López Jiménez M, Conthe Gutiérrez P. Renal handling of uric acid in gout: impaired tubular transport of urate not dependent on serum urate levels. *Metabolism*. 1986;35(12):1147-53.
94. Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, Carlos Romero J. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension*. 1994 Jan;23(1):3-9.
95. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):913-23.
96. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002;417(6887):447-52.
97. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR,

Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med.* 1980;93(6):817-21.

98. Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinaro E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based study. *JAMA.* 1993;270(3):354-9.

99. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996;334(6):374-81.

100. 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.

101. Kekäläinen P, Sarlund H, Laakso M. Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. *Metabolism.*

2000;49(10):1247-54.

102. Quiñones-Galvan A, Ferrannini E. Renal effects of insulin in man. *J Nephrol.* 1997;10(4):188-91.

103. Tsunoda S, Kamide K, Minami J, Kawano Y. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent. *Am J Hypertens.* 2002;15(8):697-701.

104. 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: 1850–8.

105. Gibson TJ. Hypertension, its treatment, hyperuricaemia and gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(2):217-22.

106. Lin CS, Lee WL, Hung YJ, Lee DY, Chen KF, Chi WC, et al. Prevalence of hyperuricemia and its association with antihypertensive treatment in hypertensive patients in Taiwan. *Int J Cardiol.* 2012;156(1):41-6.

---

Recibido en su forma original: 5 de octubre de 2015

Aceptación final: 15 de octubre de 2015

Dra. Alicia Elbert

Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial, Buenos Aires

E-mail: alicia.elbert@fibertel.com.ar