



Relación entre ácido úrico y composición corporal, perfil metabólico, leptina y adiponectina en mujeres posmenopáusicas

Relationship between uric acid and body composition, metabolic profile, leptin and adiponectin in postmenopausal women.

Renata Saucedo,¹ María Isabel Peña-Cano,² Jorge Valencia,¹ Enrique Morales-Ávila,² José A. Zavala-Moha,³ Adriana López,⁴ Marcelino Hernández-Valencia¹

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la relación del ácido úrico con los parámetros metabólicos, antropométricos, leptina y adiponectina, en mujeres posmenopáusicas en quienes se incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal y descriptivo efectuado en mujeres posmenopáusicas. Parámetros de estudio: mediciones antropométricas (bioimpedancia eléctrica), concentraciones de glucosa, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos (por métodos enzimáticos), adiponectina, leptina e insulina (por radioinmunoensayo). Cálculo de la resistencia a la insulina por el método HOMA-IR. Descripción de variables con promedio y desviación estándar. Análisis estadístico, con prueba de correlación de Pearson, para determinación de la relación entre el ácido úrico y las variables de estudio y regresión múltiple para determinación de los parámetros con mayor influencia en el ácido úrico.

RESULTADOS: Se estudiaron 90 mujeres posmenopáusicas de 55 a 84 años, con edad promedio de 63.7 años. La concentración promedio de ácido úrico de las participantes fue de 4.9 mg/dL. En el análisis bivariado los parámetros antropométricos, el LDL-c, los triglicéridos y la leptina se asociaron positivamente con el ácido úrico y el HDL-c y la adiponectina de forma negativa. En el análisis multivariado la grasa corporal se asoció con el ácido úrico, independientemente del peso corporal ($\beta = 0.592$; $p = 0.037$).

CONCLUSIONES: En mujeres posmenopáusicas, las concentraciones anormales de ácido úrico se relacionan con un perfil cardiometabólico adverso.

PALABRAS CLAVE: Ácido úrico; posmenopausia; peso corporal; tejido adiposo; colesterol; triglicéridos; resistencia a la insulina.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the relation between uric acid and metabolic and anthropometric parameters and adipokines leptin and adiponectin in post-menopausal women.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive cross-sectional study was performed in post-menopausal women. Anthropometric measurements were taken by electric bioimpedance, and fasting venous blood samples were taken to determine glucose, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides by enzyme techniques, and levels of adiponectin, leptin and insulin were measured by radioimmunoassay. Insulin resistance was calculated using HOMA-IR. The variables were described with mean and standard deviation. Statistical analysis was performed by Pearson correlation test to evaluate the relation between uric acid and the study variables, and a multiple regression was performed to determine the parameters with greatest influence on uric acid.

RESULTS: The study included 90 post-menopausal women aged 55 to 84 years. The average age of the participants was 63.7 years, and the average concentration of uric acid was 4.9 mg/dL. In bivariate analysis, anthropometric parameters, LDL-cholesterol,

¹ Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

² Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Estado de México, México.

³ Departamento de Oncología, Hospital Regional 251, IMSS, Estado de México, México.

⁴ Departamento de Patología, Hospital Regional 251, IMSS, Estado de México, México.

Recibido: febrero 2019

Aceptado: abril 2019

Correspondencia

Renata Saucedo
sgrenata@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Saucedo R, Peña-Cano MI, Valencia J, Morales-Ávila E, Zavala-Moha JA, López A, Hernández-Valencia M. Relación entre ácido úrico y composición corporal, perfil metabólico, leptina y adiponectina en mujeres posmenopáusicas. Ginecol Obstet Mex. 2019 mayo;87(5):311-318.

<https://doi.org/10.24245/gom.v87i5.2943>

triglycerides and leptin showed positive association with uric acid, and HDL-cholesterol and adiponectin had a negative one. In multiple regression analysis, body fat associated with uric acid independent of body weight ($\beta=0.592$, $p=0.037$).

CONCLUSIONS: Uric acid relates with an adverse cardio-metabolic profile in postmenopausal women.

KEYWORDS: Uric acid; Postmenopause; Body weight; Adipose tissue; Cholesterol; Triglycerides; Insulin resistance.

ANTECEDENTES

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas y se sintetiza, principalmente, en el hígado e intestino, a partir de las xantinas, por la acción de la xantina oxidoreductasa.¹ La concentración sérica del ácido úrico es el resultado del equilibrio entre diversos factores: aporte de la dieta, síntesis endógena y excreción renal.² Debido a que los seres humanos son incapaces de catabolizarlo en compuestos de mayor solubilidad, por carecer de las enzimas urato oxidasa o uricasa, su concentración es más elevada en comparación con otros mamíferos.³ Esta característica facilita sus propiedades antioxidantes porque neutraliza distintas moléculas prooxidantes: radicales hidroxilo, peróxido de hidrógeno y peroxinitrito. Sin embargo, en determinadas condiciones adquiere propiedades prooxidantes.²

Las concentraciones elevadas de ácido úrico y su baja solubilidad facilitan la formación de cristales en las articulaciones y, de esta manera, la aparición de gota, que se caracteriza por dolor e inflamación en el área afectada.⁴ La elevación sostenida de las concentraciones de ácido úrico puede inducir un daño renal.² Las cifras incrementadas de ácido úrico se relacionan con diversos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular: resistencia a la insulina, inflamación

sistémica, estrés oxidativo, obesidad, hipertensión y dislipidemia.⁵ Se han publicado estudios prospectivos que demuestran la asociación entre la hiperuricemia basal y la mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas.⁶

Las concentraciones de ácido úrico son mayores en los hombres que en las mujeres; en ellos permanecen estables a lo largo de la vida. En la mujer se incrementan con la menopausia espontánea o quirúrgica de manera independiente a la edad.⁷ Todo parece indicar que los estrógenos promueven la depuración renal más eficiente de uratos que conduce a menor concentración sérica de ácido úrico.⁸ También se ha identificado que la mayoría de mujeres con gota son posmenopáusicas y que la terapia hormonal disminuye las concentraciones de ácido úrico.⁸

Con la menopausia sobrevienen cambios en la composición corporal que favorecen la acumulación de grasa en la región abdominal, circunstancia que incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular. Esta redistribución se acompaña de modificaciones en la secreción de diversas hormonas producidas en el tejido adiposo: leptina y adiponectina.⁹

Existe relación entre la grasa visceral intraabdominal y el ácido úrico.¹⁰ Los mecanismos que explican esta relación son: mayor producción



de ácido úrico junto con mayor síntesis de triglicéridos y menor excreción por el efecto de la insulina en la vía urinaria.^{11,12}

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue: evaluar la relación del ácido úrico con los parámetros metabólicos, antropométricos, leptina y adiponectina en mujeres posmenopáusicas en quienes se incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal y descriptivo efectuado en mujeres posmenopáusicas. La posmenopausia se definió como: amenorrea de un año o más de duración y concentraciones de FSH mayores de 40 IU/L. Se excluyeron las pacientes con: enfermedad cardiovascular previa, hiperuricemia conocida, enfermedad renal, hepática, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, consumidoras de alcohol y quienes recibían terapia hormonal. El protocolo fue autorizado por el Comité del Hospital Regional 251 del IMSS y todas las pacientes firmaron una carta de consentimiento informado.

Todas las pacientes se citaron a las 7 h, en ayuno de 10 h. A todas se les integró su historia clínica, se les efectuaron mediciones antropométricas mediante bioimpedancia eléctrica, con una báscula Tanita (Inner Scan Radio Wireless body composition platform BC-1000 plus); se determinaron: porcentaje de grasa corporal, masa muscular y rango de grasa visceral. Para esto se les solicitó vestir ropa ligera y no usar zapatos. Además, se utilizó una báscula y estadímetro Bame con una escala de precisión de 0.5 kg. El IMC se calculó mediante la división del peso (kg) entre la altura (m²).

Las muestras de sangre venosa antecubital se centrifugaron a 2000 rpm durante 20 minutos para separar el suero y preparar fracciones de

500 µL que permanecieron en congelación a -70 °C hasta la realización de los ensayos. La glucosa, colesterol total, colesterol HDL y los triglicéridos se determinaron por métodos enzimáticos en el equipo DXC-600 modelo Beckman Coulter. La fracción de colesterol LDL se calculó con la fórmula de Friedewald. Para medir las concentraciones de adiponectina, leptina e insulina se recurrió a la técnica de radioinmunoensayo con equipos comerciales de Millipore Corporation (MA, USA). La resistencia a la insulina se determinó con el modelo HOMA-IR y la fórmula: glucosa de ayuno (mmol/L) multiplicada por las concentraciones de insulina de ayuno (mU/L)/22.5.¹³

Los datos se muestran con media $\pm$ DE. Los valores mostraron una distribución normal, las correlaciones entre las variables se establecieron mediante una prueba de correlación de Pearson. Para determinar los parámetros con mayor influencia en el ácido úrico se obtuvo la regresión múltiple. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 21.0.

RESULTADOS

Se estudiaron 90 mujeres posmenopáusicas de 55 a 84 años. La edad promedio de las participantes fue de 63.7 años. Las principales características se muestran en el **Cuadro 1**. Según su índice de masa corporal, 28 de 90 participantes tuvieron peso normal (IMC 18.5-24.9), 29 de 90 sobrepeso (IMC 25-29.9) y 33 de 90 obesidad (IMC ≥ 30). La concentración promedio de ácido úrico fue de 4.9 mg/dL y 14 de 90 participantes tuvieron hiperuricemia (más de 6 mg/dL de ácido úrico). Además, se detectó hipercolesterolemia (más de 200 mg/dL de colesterol) en 33 de 90 mujeres, hipertrigliceridemia (más de 150 mg/dL de triglicéridos) en 30 de 90 participantes y resistencia a la insulina (HOMA-IR > 3.5) en 43 de 90 mujeres.

Cuadro 1. Variables antropométricas y metabólicas de la población de estudio (n = 90)

Variable	Media $\pm$ DE
Edad (años)	66.3 $\pm$ 8.3
Peso (kg)	65.7 $\pm$ 13.9
IMC	25.6 $\pm$ 5.0
Grasa corporal (%)	38.8 $\pm$ 6.3
Masa corporal (kg)	27.9 $\pm$ 13.3
Grasa visceral	10.0 $\pm$ 2.5
Masa muscular	36.5 $\pm$ 5.8
Glucosa (mg/dL)	88.3 $\pm$ 10.7
Colesterol total (mg/dL)	218.8 $\pm$ 44.0
HDL-colesterol (mg/dL)	55.0 $\pm$ 15.8
LDL-colesterol (mg/dL)	123.7 $\pm$ 34.3
Triglicéridos (mg/dL)	198.8 $\pm$ 99.0
Ácido úrico (mg/dL)	4.9 $\pm$ 1.0
Leptina (ng/mL)	33.9 $\pm$ 23.0
Adiponectina (mg/mL)	14.2 $\pm$ 9.2
Insulina (mU/mL)	16.5 $\pm$ 8.6
HOMA-IR	3.6 $\pm$ 1.9

IMC: Índice de masa corporal

HOMA-IR: resistencia a la insulina evaluada por el modelo HOMA

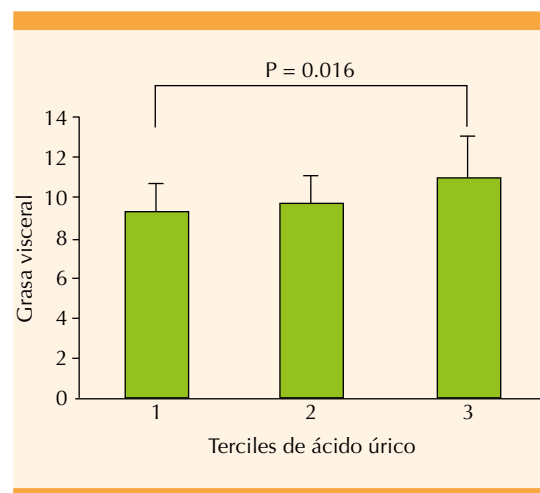
En el análisis de correlación de Pearson, el peso, el IMC, la grasa y masa corporal, la grasa visceral, la masa muscular, el colesterol LDL, los triglicéridos y la leptina se asociaron de forma positiva y significativa ($p < 0.05$) con el ácido úrico (**Cuadro 2**). Por el contrario, el colesterol HDL y la adiponectina se relacionaron negativamente con el ácido úrico de forma significativa ($p < 0.05$). En el análisis de regresión múltiple solo la grasa visceral se asoció con el ácido úrico, independientemente del peso corporal ($\beta = 0.592$, $p = 0.037$). En la **Figura 1** se muestra el promedio de grasa visceral en relación con el tercil de ácido úrico de las participantes. Se encontró que a mayores concentraciones séricas de ácido úrico, mayor grasa visceral, con una diferencia significativa entre la cantidad de grasa visceral de las pacientes del primer y tercer tercil de ácido úrico.

Cuadro 2. Correlaciones de los valores de ácido úrico con variables antropométricas y metabólicas

Variable	Correlación	P
Peso (kg)	0.353	0.001
IMC	0.303	0.003
Grasa corporal (%)	0.359	<0.001
Masa corporal (kg)	0.269	0.009
Grasa visceral	0.304	0.003
Masa muscular	0.358	<0.001
Glucosa (mg/dL)	0.044	0.674
Colesterol total (mg/dL)	0.195	0.062
HDL-colesterol (mg/dL)	-0.275	0.008
LDL-colesterol (mg/dL)	0.214	0.039
Triglicéridos (mg/dL)	0.201	0.05
Leptina (ng/mL)	0.265	0.010
Adiponectina (mg/mL)	-0.244	0.026
Insulina (mU/mL)	0.146	0.166
HOMA-IR	0.152	0.149

IMC: Índice de masa corporal

HOMA-IR: resistencia a la insulina evaluada por el modelo HOMA

**Figura 1.** Se muestra la media y DE de grasa visceral en relación al tercil de ácido úrico. Las mujeres posmenopáusicas con mayor concentración de ácido úrico muestran mayor cantidad de grasa visceral.



DISCUSIÓN

Las mujeres premenopáusicas tienen menor riesgo de enfermedad cardiovascular que los hombres de la misma edad; sin embargo, la protección se pierde con la menopausia, debido a la disminución de la producción de hormonas sexuales.¹⁴ Durante esta etapa la mujer experimenta diversos cambios metabólicos: dislipidemia, resistencia a la insulina e incremento de las concentraciones de ácido úrico.^{7,15} En nuestro estudio se encontró una frecuencia baja de hiperuricemia (15%) en la posmenopausia, lo que coincide con una investigación efectuada en México en mujeres mayores de 18 años, aparentemente sanas, en 16% se reportaron elevadas las concentraciones de ácido úrico.¹⁶

Las concentraciones séricas de ácido úrico se han relacionado con la enfermedad cardiovascular y con diversos factores de riesgo: hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y resistencia a la insulina. En nuestro estudio se encontró una asociación del ácido úrico con parámetros antropométricos. El peso, índice de masa corporal, grasa y masa corporal, grasa visceral y masa muscular se asociaron positivamente con concentraciones elevadas de ácido úrico. Esta asociación se explica por la mayor producción y excreción renal disminuida de ácido úrico en mujeres obesas.^{17,18}

Al analizar estas asociaciones, con ajuste del peso, solo permaneció la relación de ácido úrico con la grasa visceral. La obesidad visceral se asocia con sobreproducción de ácido úrico y la reducción de grasa visceral se acompaña de disminución en los valores de este compuesto.

Tsushima y sus colaboradores, en un estudio llevado a cabo en ratones, mostraron por primera vez que el tejido adiposo secretaba ácido úrico a través de la acción de la enzima xantina oxidoreductasa y que los ratones obesos

tenían mayor secreción de ácido úrico que los ratones no obesos, la que disminuía cuando se les administraba un inhibidor de la xantina oxidoreductasa, como febuxostat. Asimismo, en cultivos celulares de adipocitos maduros 3T3-L1 demostraron secreción de ácido úrico al medio de cultivo.¹⁹ Diversos estudios epidemiológicos longitudinales también han demostrado que la obesidad predice la elevación de ácido úrico.^{20,21}

Los estudios experimentales han demostrado que el alopurinol, un inhibidor de la enzima xantina oxidoreductasa, previene la ganancia de peso en ratas alimentadas con fructosa y que la xantina oxidoreductasa tiene participación decisiva en la diferenciación de los adipocitos.^{22,23} De la misma manera, un estudio longitudinal efectuado en hombres con peso normal encontró que los valores de ácido úrico al inicio del estudio predijeron la ganancia de peso en un periodo de 5 años.²⁴ En un intento de aclarar la dirección de causalidad entre el ácido úrico y la obesidad, un estudio reciente con asignación al azar mendeliana demostró que las concentraciones elevadas de ácido úrico son una consecuencia de la obesidad.²⁵

Otro mecanismo de la relación de la acumulación de grasa visceral con la sobreproducción de ácido úrico es el que describe que la expansión de grasa visceral aporta un exceso de ácidos grasos libres a la vena porta, lo que acelera la sobreproducción de lipoproteínas de muy baja densidad y, por lo tanto, de triglicéridos. Esta síntesis incrementada se relaciona con la activación en la síntesis de novo de purinas, a través de la activación de la ruta pentosa fosfato, e incremento de la producción de ácido úrico.^{26,27} En nuestro estudio el ácido úrico se asoció positivamente con los triglicéridos y el colesterol LDL y de forma negativa con el colesterol HDL.

Otro mecanismo que relaciona la grasa visceral con el ácido úrico es el que describe que

a mayor cantidad de tejido adiposo visceral, mayor deterioro en la sensibilidad a la insulina, con la consecuente hiperinsulinemia compensatoria, que puede disminuir la excreción urinaria de uratos e incrementar las concentraciones de ácido úrico en circulación.^{11,12} En nuestra población no se encontró relación entre el ácido úrico y la insulina ni con resistencia a ésta.

El tejido adiposo visceral es metabólicamente muy activo y regula la secreción de diversas adipocinas: leptina y adiponectina, la primera relacionada con resistencia a la insulina y la segunda con sensibilidad a la insulina. Es así como queda clara la relación positiva entre ácido úrico y leptina y negativa con adiponectina. Estas asociaciones son dependientes de la obesidad. Estos datos son similares a los del estudio de Bedir y su grupo, quienes solo encontraron relación del ácido úrico con leptina en personas con sobrepeso u obesidad.²⁸ Otros autores sugieren que la leptina puede ser un factor patogénico responsable de la hiperuricemia en la obesidad.²⁹ En relación con la adiponectina, adipocina con actividad antiinflamatoria y antiaterogénica, Park y sus coautores al estudiar a cerca de mil mujeres posmenopáusicas identificaron una relación negativa de la adiponectina con el ácido úrico de manera independiente.³⁰

La principal limitación de este estudio se relaciona con el diseño transversal, aunque es la base para la realización de futuras investigaciones. Otras limitantes son el tamaño de la muestra y el método para evaluar la resistencia a la insulina.³¹ A pesar de esto se consiguió evaluar la composición corporal de las participantes y, así, analizar de manera más específica la relación entre ácido úrico y la distribución de la grasa corporal.

Los hallazgos aquí encontrados muestran que la grasa visceral se asocia con el ácido úrico, independientemente del peso corporal. En la ac-

tualidad, México ocupa el segundo lugar a nivel mundial en sobrepeso y obesidad y, por tanto, es posible que también aumente la prevalencia de pacientes con hiperuricemia.³² Esto puede conducir a mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular. Freedman y su grupo demostraron que en la mujer cada incremento de 1 mg/dL de ácido úrico se relaciona con aumento de 48% en el riesgo de enfermedad isquémica.³³

La actual esperanza de vida de la mujer es de alrededor de tres décadas en la posmenopausia, lo que obliga a poner en práctica estrategias que disminuyan la frecuencia de disfunción cardiometabólica y que mejoren su calidad de vida.

CONCLUSIÓN

El ácido úrico se relaciona con un perfil cardiometabólico adverso en mujeres posmenopáusicas, se relaciona directamente con el peso, el IMC, la grasa y masa corporal, la grasa visceral, la masa muscular, el colesterol LDL, los triglicéridos y la leptina y muestra una relación inversa con el colesterol HDL y la adiponectina. La grasa visceral se asocia con el ácido úrico, independientemente del peso corporal, lo que sugiere que las intervenciones dirigidas a la disminución de grasa visceral y de las concentraciones ácido úrico pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Agradecimientos

Al Hospital Regional 251 del IMSS por las facilidades otorgadas para la realización del estudio y al químico Luis Enrique Tenorio Vieyra por haber llevado a cabo los ensayos bioquímicos.

REFERENCIAS

1. Wu XW, et al. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(23):9412-16. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.23.9412>



2. Prado de Oliveira E, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr* 2012;4:12. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-12>
3. Johnson RJ, et al. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005;25(1):3-8. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.09.002>
4. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated auto-inflammation. *Immunol Rev* 2010; 233(1):218-32. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00860.x>
5. Coutinho Tde A, et al. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2007;20(1):83-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.06.015>
6. Levine W, et al. Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *J Clin Epidemiol* 1989;42(3):257-67. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(89\)90061-9](https://doi.org/10.1016/0895-4356(89)90061-9)
7. Wingrove CS, et al. The effect of menopause on serum uric acid levels in non-obese healthy women. *Metabolism* 1998;47(4):435-8. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(98\)90056-7](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(98)90056-7)
8. Ioannou GN, Boyko EJ. Effects of menopause and hormone replacement therapy on the associations of hyperuricemia with mortality. *Atherosclerosis* 2013;226(1):220-7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.044>
9. Díaz-Martínez AG, et al. Evaluación del tejido adiposo visceral y de la concentración de lípidos en mujeres pre y posmenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex* 2016;84(5):294-300.
10. Matsuura F, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998;47(8): 929-33. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(98\)90346-8](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(98)90346-8)
11. Facchini F, et al. Relationship between resistance to insulin mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991;266(21):3008-11. doi:10.1001/jama.1991.03470210076036
12. Quiñones Galvan A, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995;268(1):E1-E5. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1995.268.1.E1>
13. Matthews DR, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
14. Zárate A, Saucedo R, Basurto L, Martínez C. La enfermedad cardiovascular como amenaza actual para la mujer adulta mayor. La relación con los estrógenos. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75(5):286-92.
15. Wang Q, et al. Metabolic characterization of menopause: cross-sectional and longitudinal evidence. *BMC Med* 2018;16(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1008-8>
16. González-Chávez A, Elizondo-Argueta S, Amancio-Chassin O. Relación entre síndrome metabólico e hiperuricemia en población aparentemente sana. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2011;74(3):132-7.
17. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996;334(7):445-51. doi: 10.1056/NEJM199602153340707
18. Fam AG. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *J Rheumatol* 2002;29(7): 1350-5.
19. Tsushima Y, et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem* 2013;288(38):27138-49. doi: 10.1074/jbc.M113.485094.
20. Glynn RJ, Campion EW, Silbert JE. Trends in serum uric acid levels 1961-1980. *Arthritis Rheum* 1983;26(1):87-93.
21. Nakanishi N, et al. Predictors for development of hyperuricemia: an 8-year longitudinal study in middle-aged Japanese men. *Metabolism* 2001;50(6):621-6. <https://doi.org/10.1053/meta.2001.24196>
22. Nakagawa T, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290(3):F625-31. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00140.2005>
23. Cheung KJ, et al. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPARγ activity. *Cell Metab* 2007;5(2):115-28. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.01.005>
24. Masuo K, et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003;42(4):474-80. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000091371.53502.D3>
25. Lyngdoh T, et al. Serum uric acid and adiposity: deciphering causality using a bidirectional Mendelian randomization approach. *PLoS One* 2012;7(6):e39321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039321>
26. Matsubara K, et al. Relationship between hypertriglyceridemia and uric acid production in primary gout. *Metabolism* 1989;38(7):698-701. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(89\)90110-8](https://doi.org/10.1016/0026-0495(89)90110-8)
27. Kim TH, et al. The relationship between the regional abdominal adipose tissue distribution and the serum uric acid levels in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2012;4(1):3. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-3>
28. Bedir A, et al. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. *Jpn Heart J* 2003;44(4):527-36. <https://doi.org/10.1536/jhj.44.527>
29. Matsubara M, et al. Elevated serum leptin concentrations in women with hyperuricemia. *J Atheroscler Thromb* 2002;9(1):28-34. <https://doi.org/10.5551/jat.9.28>
30. Park JS, et al. Relationships between serum uric acid, adiponectin and arterial stiffness in postmenopausal women. *Maturitas* 2012;73(4):344-8. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.09.009>
31. DeFronzo RA, et al. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237(3):214-23. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214>

32. Hernández ÁM, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública;2016. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>
33. Freedman DS, et al. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1995;141(7):637-44. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117479>

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;25(11):239-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015>