



## INVESTIGACIÓN CLÍNICA

# LDL oxidada circulante y anticuerpos contra LDL oxidada según niveles de ácido úrico en mujeres con exceso de peso

Nelina Ruiz-Fernández,<sup>1,2</sup> Milagros Espinoza-Zavala,<sup>3,5</sup> Julio C. González,<sup>2,3</sup> Ulises Leal-Herrera,<sup>5,6</sup> Aldo Reigosa-Yaniz<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT), Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo (UC)

<sup>2</sup>Departamento de Morfofisiopatología, Escuela de Bioanálisis. Universidad de Carabobo (UC)

<sup>3</sup>Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo (UC)

<sup>4</sup>Departamento de Investigación y Desarrollo Profesional, Escuela de Bioanálisis. Universidad de Carabobo (UC)

<sup>5</sup>Unidad de Atención Médico Integral (UAMI).

<sup>6</sup>Ambulatorio Urbano Tipo II San Diego, Fundación Instituto Carabobeño para la Salud (INSALUD) del Estado Carabobo. Venezuela.

Recibido el 25 de enero de 2010; aceptado el 12 de enero de 2011.

### PALABRAS CLAVE

LDL oxidada; Anticuerpos contra LDL oxidada; Ácido úrico; Obesidad; Venezuela.

### Resumen

**Objetivo:** Establecer si el aumento de ácido úrico sérico se asocia a niveles más elevados de LDL oxidada (LDLox), anticuerpos contra LDLox (anti LDLox) e índices de oxidación de la LDL, en mujeres con exceso de peso.

**Método:** Estudio transversal que incluyó 114 mujeres con índice de masa corporal  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ . Se determinó peso, talla, circunferencia abdominal, presión arterial, glicemia, ácido úrico, perfil lipídico, creatinina, apolipoproteína B (ApoB), LDLox, anti LDLox e insulina. Se estimó resistencia a la insulina mediante HOMA. Se calcularon índice de masa corporal, ApoB asociada a LDL, índices de oxidación de la LDL y terciles de ácido úrico. Se diagnosticó síndrome metabólico según criterios del NCEP/ATP III.

**Resultados:** De las mujeres estudiadas, 51.8% mostró sobrepeso y el resto fueron obesas; 66.7% presentó síndrome metabólico. En el grupo con sobrepeso y en el grupo total de mujeres, sólo el índice LDLox/HDLc fue significativamente mayor en el último tercilio de ácido úrico. Las concentraciones séricas de LDLox y los índices LDLox/colesterol total, LDLox/HDLc, LDLox/ApoB y LDLox/ApoB asociada a LDL fueron significativamente mayores entre las obesas ubicadas en el tercilio más elevado de ácido úrico. Las concentraciones de anti LDLox y el índice LDLox/Anti LDLox no se relacionaron con ácido úrico. Los niveles séricos de ácido úrico y ApoB predijeron la elevación de la LDLox.

**Correspondencia:** Nelina Ruiz Fernández, Acuario N° 88-20, Urb. Trigal Norte, Valencia, Estado Carabobo, Venezuela. Correo electrónico: nruiz@uc.edu.ve; nelinaruiz@yahoo.com

**Conclusión:** El aumento del ácido úrico sérico se asoció con mayor oxidación de la LDL entre mujeres obesas, sugiriendo la importancia que podría tener el control periódico de ácido úrico en mujeres con exceso de peso.

#### KEYWORDS

Oxidized LDL; Antibodies against oxidized LDL; Uric acid; Obesity; Venezuela.

#### Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies according uric acid levels in overweight women

##### Abstract

**Objective:** To establish whether increased serum uric acid is associated with higher levels of oxidized LDL (oxLDL), antibodies against human oxidized LDL (oxLDL Ab) and ratios of LDL oxidation in overweight women.

**Methods:** Cross-sectional study that included 114 women with body mass index  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ . We determined weight, height, waist circumference, blood pressure, glycemia, uric acid, lipid profile, creatinine, Apolipoprotein B (ApoB), oxLDL, oxLDL Ab, insulin and insulin resistance was estimated using HOMA. Body mass index, LDL-associated ApoB, rates of LDL oxidation and tertiles of uric acid were calculated. Metabolic syndrome was defined using NCEP/ATP III criteria.

**Results:** Of the women studied 51.8% were overweight and the rest was classified as obese; 66.7% had metabolic syndrome. In the total group and overweight group, only the oxLDL/HDL cholesterol ratio was significantly higher in the last tertile of uric acid. The serum levels of circulating oxLDL and oxLDL/cholesterol, oxLDL/HDL cholesterol, oxLDL/ApoB and oxLDL/LDL-associated ApoB ratios were significantly higher among obese women located in the highest tertile of uric acid. Concentrations of oxLDL Ab and oxLDL/oxLDL Ab were not related to the uric acid. Serum uric acid and ApoB predicted the elevation of oxLDL.

**Conclusion:** Increased serum uric acid was associated with more oxidation of LDL among obese women. This suggests the importance of regular monitoring of uric acid in overweight women. Prospective research should be conducted.

## Introducción

La prevalencia de obesidad excede a 20% en el hemisferio occidental, siendo más elevada entre las mujeres en la mayoría de los países.<sup>1</sup> La obesidad es un trastorno complejo que se acompaña de un estado crónico de estrés oxidativo,<sup>2</sup> lo que podría explicar las comorbilidades asociadas al exceso de peso corporal.

La modificación oxidativa de la lipoproteína de baja densidad (LDL) tiene un rol fundamental dentro de la aterogénesis, debido a que la LDL oxidada (LDL<sub>ox</sub>) es captada de forma incontrolada por macrófagos en la pared arterial, conduciendo a la formación de células espumosas y de placas ateromatosas.<sup>3</sup> La LDL<sub>ox</sub> no solamente es pro-aterogénica y pro-inflamatoria, también tiene carácter inmunogénico, provocando la generación de autoanticuerpos séricos (Anti LDL <sub>ox</sub>).<sup>4</sup> Los anticuerpos anti LDL<sub>ox</sub> se demuestran tanto en individuos sanos como en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) y su función aún no está clara, generando controversia al atribuirseles propiedades aterogénicas así como también anti-aterogénicas.<sup>4</sup>

Se conoce relativamente poco sobre la biología de la LDL<sub>ox</sub>; sin embargo, la obtención de anticuerpos monoclonales contra ésta ha permitido detectarla en circulación a través de inmunoensayo, considerándose un firme indicador del estrés oxidativo *in vivo* y marcador de aterosclerosis.<sup>5</sup> Hasta el momento no se cuenta con datos amplios sobre una posible asociación de los niveles de LDL<sub>ox</sub> circulante y de anti

LDL<sub>ox</sub> con las cifras de ácido úrico (AU) en sangre. El AU es un producto de desecho del metabolismo de los nucleótidos purínicos eliminado a través de la orina. Su aumento en sangre es una alteración metabólica frecuentemente observada en la población general,<sup>6</sup> que en varios estudios se ha relacionado positivamente con el índice de masa corporal.<sup>7</sup> Existe debate sobre el hecho de si las cifras altas de AU constituyen un marcador o un verdadero factor de riesgo cardiovascular independiente. Un meta-análisis reciente reveló que la hipouricemia puede aumentar ligeramente el riesgo de eventos cardiovasculares, al margen de los factores de riesgo tradicionales para cardiopatía coronaria.<sup>8</sup> Por otra parte, en grupos de pacientes con alto riesgo de ECV, los estudios han mostrado una asociación independiente del AU sérico con ECV y mortalidad.<sup>9</sup> El mecanismo potencial a través del cual el AU ejercería efectos deletéreos podría estar relacionado con el estrés oxidativo, porque aunque éste funciona como un antioxidante, pudiera comportarse paradójicamente como un pro-oxidante dentro del ambiente ateroesclerótico.<sup>10</sup> Cabe entonces la reflexión acerca de que el AU se asocie con un mayor riesgo cardiovascular, especialmente en las mujeres;<sup>11</sup> sin embargo, la importancia de dicha asociación sigue siendo controvertida.

## Objetivo

Establecer si el aumento de AU sérico se asocia con niveles más elevados de LDL<sub>ox</sub> y de Anti LDL<sub>ox</sub>, así como de los índices de oxidación de la LDL, en mujeres con exceso de peso.

## Métodos

Estudio descriptivo de corte transversal y de muestra intencional que incluyó 114 mujeres adultas, aparentemente sanas, con índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25 kg/m<sup>2</sup>, las cuales asistieron a un centro ambulatorio urbano de atención primaria de salud, ubicado en la población de San Diego, Estado Carabobo, Venezuela, durante el periodo comprendido entre enero a julio de 2008. El centro de salud atiende fundamentalmente individuos de estrato socioeconómico medio/bajo residentes de la población antes nombrada; estudios previos<sup>12</sup> han indicado elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular asociados a síndrome metabólico (SM) en los individuos de dicha localidad. Se excluyó toda mujer gestante o que presentase patología que pudiese alterar su peso o talla; con hipertensión arterial (HTA) no controlada, diabetes mellitus (DM), enfermedad renal, cáncer, antecedente de enfermedad cardiaca isquémica (ECI) o accidente cerebrovascular (ACV), feocromocitoma, terapia hipolipemiantre, diurética o antioxidante. Se solicitó consentimiento informado a la paciente y el estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del centro de salud.<sup>13</sup>

Mediante encuesta, se establecieron antecedentes personales y familiares en primer grado de consanguinidad sobre DM, HTA, ECI y ACV así como hábito tabáquico y fecha de última menstruación. Se definió como fumadora a toda participante con este hábito al momento del estudio o que los hubiera abandonado cinco años previos a la evaluación.<sup>14</sup> Se definió menopausia como el cese de menstruaciones durante el año anterior al día en cual se aplicó la encuesta, de este modo se categorizaron como premenopáusicas a aquellas mujeres que no experimentaron menopausia, es decir, a aquellas que declararon tener menstruaciones dentro del año anterior al día de aplicación de la encuesta, mientras que como postmenopáusicas se definieron a aquellas mujeres que declararon no tener menstruaciones por un lapso mayor de un año anterior al día de la encuesta.

Luego de 15 minutos en reposo, se midió la presión arterial empleando un esfigmomanómetro de mercurio calibrado mediante método auscultatorio.<sup>15</sup> Se estableció HTA cuando la presión sistólica (PAS) fue mayor a 140 mmHg o la presión diastólica (PAD) fue mayor a 90 mmHg para el momento del examen o cuando el paciente refirió tratamiento hipotensor.<sup>15</sup> Adicionalmente se midió peso y talla siguiendo los protocolos recomendados.<sup>16</sup> La circunferencia de cintura (CC) se determinó con una cinta métrica no extensible colocándola a la altura del punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca, con el paciente en bipedestación al final de la espiración no forzada. Las mediciones antropométricas se realizaron sin zapatos y con ropa mínima. Se calculó el IMC como peso (kg)/(talla)<sup>2</sup> (en metros), agrupándose a las mujeres estudiadas en sobre peso (25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>) u obesidad ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).<sup>17</sup>

Se extrajo muestra de sangre venosa (8 mL) previo ayuno de 12 a 14 horas. A través de métodos enzimáticos-colorimétricos se determinaron en suero AU, glucosa, creatinina, colesterol total (CT), triglicéridos (TGL) y colesterol HDL o HDLc (éste último previa precipitación con fosfotungstato); los coeficientes de variación intra e inter-ensayo para estas determinaciones fueron: 2.5% y 3.7%, 1.2% y 1.6%, 1.0% y 2.6%, 1.5% y 2.9%, 2.4% y 2.9%, 2.5% y

2.8% respectivamente. El colesterol LDL (LDLc) se calculó a través de la fórmula de Fridewald. LDLox se midió mediante inmunoensayo enzimático de fase sólida de dos puntos, manufacturado por Mercodia AB (Uppsala, Suecia); dicho ensayo emplea el anticuerpo monoclonal 4E6, el cual está dirigido contra un epítope conformacional en la molécula Apo B-100 de la LDL que es generado como consecuencia de la sustitución aldehídica de los residuos de lisina de la apo B-100. Los anticuerpos Anti LDLox se determinaron mediante ELISA de fase sólida producidos por IMMCO Diagnostics, mientras que las concentraciones de Apolipoproteína B (ApoB) se obtuvieron empleando un método inmunoturbidimétrico de LabKit. Se calculó la ApoB asociada a LDL (Apo B LDL) como Apo B LDL=Apo B-10 mg/dL- triglicéridos/32.<sup>18</sup> Se calcularon los siguientes índices de oxidación de LDL: LDLox/CT, LDLox/LDLc, LDLox/HDLC, LDLox/ApoB, LDLox/Apo B LDL y LDLox/ Anti LDLox. Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo para LDLox, anti LDLox y ApoB fueron los siguientes: 4.2% y 5.8%, 4.0% y 8.2%, 2.8% y 4.1% respectivamente.

También se midió insulina por método inmunoenzimático (los coeficientes intra e inter-ensayo para esta determinación fueron: 3.0% y 4.6% respectivamente). La sensibilidad a dicha hormona se estimó mediante HOMA-IR (*homeostasis model assessment insulin resistance*), calculado como HOMA-IR = insulina (mU/mL) x glucosa en ayunas (mmol/L)/22.5.<sup>19</sup> Se diagnosticó SM de acuerdo a lo propuesto por NCEP/ATP III.<sup>20</sup>

Los datos se expresaron como media aritmética  $\pm$  desviación estándar (DE) o como porcentajes. Se aplicó el test de Kolmogorov - Smirnov para conocer si las variables se distribuyeron en forma normal. Se calcularon terciles (T1, T2, T3) de AU para el grupo total de mujeres evaluadas, para el grupo con sobrepeso y para las obesas. Se obtuvieron coeficientes de correlación de Pearson o Spearman, según el caso, entre AU, LDLox y otras variables estudiadas. Se empleó *t* de student para muestras independientes para comparar los indicadores medidos entre mujeres con sobrepeso y obesas. Para comparar los indicadores medidos según terciles de AU se aplicó análisis de varianza de un factor y la prueba de la máxima diferencia significativa de Tukey como *test post hoc*; para las variables que no siguieron la distribución normal se utilizó la prueba de Kruskal Wallis. Se empleó la prueba de *Ji cuadrada* para asociar la distribución de los valores de LDLox por debajo y por encima percentil 75 (calculado en la muestra total) según terciles de AU así como la distribución de pre y posmenopáusicas, hipertensas y no hipertensas, fumadoras y no fumadoras, mujeres con y sin SM entre los grupos estudiados. Se realizó análisis de regresión logística para establecer las variables asociadas al aumento de la LDLox circulante por encima del percentil 75. Con base a que sólo 24 mujeres mostraron niveles de LDLox por encima de dicho percentil, el modelo de regresión se construyó introduciendo tres variables independientes continuas: colesterol total, ApoB y ácido úrico; se codificó LDLox mayor a P75 de la siguiente manera: Presente = 1, Ausente = 0 y se empleó el método de selección por pasos hacia delante para la introducción/remoción de las variables en el modelo. Se empleó un nivel de significancia de *p* <0.05, y PASW Statistics 18 versión 18.0.0 como paquete estadístico.

Tabla 1. Características de la muestra estudiada.

Variables	Grupo Sobrepeso n=59	Grupo Obeso n=55	Grupo Total n=114
Edad (años)	45.7 ± 12.3	45.6 ± 12.2	44.8 ± 12.2
PAS (mmHg)	119 ± 17.5	129 ± 17.9 <sup>†</sup>	123 ± 17.9
PAD (mmHg)	77 ± 10.4	80 ± 14.9	77 ± 11.6
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.3 ± 1.5	34.3 ± 3.6 <sup>††</sup>	30.9 ± 4.4
CC (cm)	91.8 ± 8.4	105.8 ± 12.4 <sup>††</sup>	93.4 ± 13.5
CT (mmol/L)	4.6 ± 1.3	5.1 ± 1.0 <sup>†</sup>	4.9 ± 1.2
HDLc (mmol/L)	1.03 ± 0.1	0.97 ± 0.1 <sup>†</sup>	1.00 ± 0.1
LDLc (mmol/L)	3.50 ± 0.9	3.96 ± 1.0 <sup>†</sup>	3.73 ± 0.9
TGL (mmol/L)	1.8 ± 0.7	2.2 ± 0.8 <sup>†</sup>	2.0 ± 0.7
Glicemia (mg/dL)	88.7 ± 9.9	96.4 ± 12.9 <sup>†</sup>	5.0 ± 0.6
Creatinina (mg/dL)	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1
Insulina (mU/mL)	12.4 ± 2.7	15.1 ± 3.4 <sup>††</sup>	12.7 ± 3.6
HOMA-IR	2.6 ± 0.7	3.4 ± 1.0 <sup>††</sup>	2.8 ± 0.9
AU (mg/dL)	4.1 ± 1.0	4.8 ± 1.2 <sup>†</sup>	4.3 ± 1.2
ApoB (g/L)	1.13 ± 0.23	1.25 ± 0.21 <sup>†</sup>	1.20 ± 0.22
ApoB LDL (g/L)	0.98 ± 0.22	1.18 ± 0.20 <sup>†</sup>	1.03 ± 0.21
LDL <sub>ox</sub> (U/L)	43.7 ± 17.1	46.3 ± 19.3	45.1 ± 18.0
Anti LDL <sub>ox</sub> (EU/mL)	21.2 ± 22.2	24.6 ± 24.6	21.2 ± 22.8
% Premenopáusicas	65.4	57.4	61.5
% Postmenopáusicas	34.6	42.6	38.5
% Hipertensas	30.8	30.8	30.8
% Fumadoras	48.4	56.3	52.4
% SM	46.4	86.2 <sup>‡‡</sup>	66.7

Resultados expresados como media aritmética ± desviación estándar o como porcentajes calculados con base al número total de mujeres en cada grupo. <sup>†</sup>p <0.05, <sup>††</sup>p <0.01, <sup>#</sup>p <0.01.

PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; IMC: Índice de Masa Corporal; CC: Circunferencia de cintura; CT: Colesterol total; HDLc: colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad; LDLc: colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad; TGL: triglicéridos; HOMA-IR: índice de insulino-resistencia; AU: ácido úrico; ApoB: apolipoproteína B; ApoB-LDL: apolipoproteína B asociada a LDL; LDL<sub>ox</sub>: LDL oxidada circulante; Anti LDL<sub>ox</sub>: anticuerpo contra LDL oxidada; SM: síndrome metabólico.

## Resultados

Se estudiaron 114 mujeres cuyas edades oscilaron entre 19 y 76 años (44.8 ± 12.2 años), 51.8% de ellas tenía sobrepeso y el resto eran obesas. La mayoría de las mujeres (87.7%) fueron menores de 56 años. Ninguna de ellas presentó antecedente familiar en primer grado de DM, mientras que 21% tenía antecedente familiar en primer grado de HTA, 15% de ECI y 6.1% de ACV. La Tabla 1 muestra las características de la muestra total, del grupo con sobrepeso y del grupo con obesidad. En el grupo total 61.5%

de las mujeres se categorizaron como premenopáusicas, 38.5% posmenopáusicas, 30.8% fueron hipertensas, 52.4% eran fumadoras y 66.7% presentó SM; sólo la frecuencia de SM entre las mujeres obesas fue significativamente mayor en relación a las mujeres con sobrepeso, hallazgo que fue previsto dado que uno de los criterios diagnósticos de SM fue CC elevada. Como se esperaba, las mujeres obesas presentaron valores promedios de PAS, IMC, CC, CT, LDLc, TGL, glicemia, insulina, HOMA-IR, AU, ApoB y ApoB LDL significativamente más elevados así como concentraciones más bajas de HDLc, en comparación con las mujeres que presentaron sobrepeso.

Los niveles séricos de AU se correlacionaron positivamente y significativamente con la edad, PAS, IMC, CC, CT, LDLc, TGL, creatinina, insulina, HOMA-IR, LDL<sub>ox</sub> circulante, LDL<sub>ox</sub>/HDLc, LDL<sub>ox</sub>/ApoB y LDL<sub>ox</sub>/ApoB LDL e inversamente con las concentraciones séricas de HDLc (Tabla 2). Por su parte, las concentraciones séricas de LDL<sub>ox</sub> circulante se correlacionaron de modo directo con CT, LDL, insulina, ApoB, ApoB LDL, LDL<sub>ox</sub>/CT, LDL<sub>ox</sub>/LDLc, LDL<sub>ox</sub>/HDLc, LDL<sub>ox</sub>/ApoB, LDL<sub>ox</sub>/ApoB LDL y LDL<sub>ox</sub>/Anti LDL<sub>ox</sub>.

En el grupo total y en el grupo con sobrepeso, sólo el índice LDL<sub>ox</sub>/HDLc promedio de las mujeres que se encontraron en el T3 de AU fue significativamente mayor al observado en las mujeres ubicadas en T2 o T1 de AU (Tabla 3). En el grupo de obesidad, la concentración plasmática de LDL<sub>ox</sub> circulante y los índices LDL<sub>ox</sub>/CT, LDL<sub>ox</sub>/HDLc, LDL<sub>ox</sub>/ApoB, LDL<sub>ox</sub>/ApoB LDL de las mujeres ubicadas en el T3 de AU fueron significativamente más elevados en comparación a los hallados en las mujeres situadas en el T2 y T1 de AU; los índices LDL<sub>ox</sub>/LDLc y LDL<sub>ox</sub>/Anti LDL<sub>ox</sub> tendieron a comportarse de la misma forma, aunque no se alcanzó significancia estadística. En ninguno de los dos grupos de mujeres se evidenciaron diferencias significativas para anti LDL<sub>ox</sub> según terciles de AU.

El porcentaje de mujeres con niveles de LDL<sub>ox</sub> >55.7 U/L (percentil 75 en la muestra total) fue de 9.1%, 13.6% y 42.9% en el primer, segundo y tercer tercile de AU respectivamente, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre los terciles de AU y la elevación de LDL<sub>ox</sub> por encima de 55.7 U/L ( $p = 0.014$ ). El análisis de regresión logística demostró que los niveles séricos de ApoB y de AU predijeron significativamente la elevación de la LDL<sub>ox</sub> por encima de 55.7 U/L en las mujeres estudiadas (Tabla 4); cuando se adicionaron otras variables al modelo, como IMC y edad, estos resultados no se modificaron.

## Discusión

La oxidación de las partículas de LDL se ha señalado como un factor clave en la iniciación y aceleración de la ateroesclerosis. Entre individuos aparentemente sanos, así como en individuos con factores de riesgo para ECV, se ha indicado una relación directa entre las concentraciones sanguíneas de LDL<sub>ox</sub> y el grosor intimo-medial de la carótida,<sup>21,22</sup> un marcador sucedáneo de ateroesclerosis subclínica. Estudios previos han demostrado una fuerte correlación entre los niveles de LDL<sub>ox</sub> circulante y ApoB, LDLc, CT e insulina,<sup>23,24</sup> tales hallazgos fueron confirmados en la presente investigación, reflejando la gran influencia del número de partículas de LDL, de la concentración de colesterol total y no solamente del asociado a LDL así

**Tabla 2.** Correlación univariada entre el ácido úrico y LDL oxidada, con otras variables evaluadas en el grupo de mujeres estudiadas.<sup>1</sup>

Variable	Ácido Úrico		LDL oxidada	
	r	P	r	p
Edad	0.309	0.012	0.174	0.163
AnFam HTA	-0.139	0.269	-0.180	0.147
AnFam ECI	0.242	0.156	0.236	0.099
AnFam ACV	0.195	0.189	0.245	0.152
Tabaquismo	0.192	0.126	0.211	0.089
PAS	0.272	0.028	0.028	0.824
PAD	0.170	0.176	0.135	0.279
IMC	0.452	0.000	0.035	0.778
CC	0.353	0.004	0.103	0.412
CT	0.220	0.030	0.387	0.001
HDLC	-0.422	0.000	-0.207	0.096
LDLc	0.128	0.031	0.359	0.003
TGL	0.300	0.015	0.220	0.076
Glicemia	0.154	0.221	0.053	0.672
Creatinina	0.273	0.040	0.203	0.312
Insulina	0.287	0.039	0.237	0.041
HOMA-IR	0.323	0.020	0.178	0.206
ApoB	0.211	0.091	0.399	0.001
ApoB LDL	0.187	0.136	0.392	0.001
LDLox	0.243	0.048	----	----
Anti LDLox	-0.089	0.481	-0.231	0.062
LDLox/CT	0.077	0.141	0.801	0.000
LDLox/LDLC	0.063	0.616	0.493	0.000
LDLox/HDLC	0.319	0.010	0.967	0.000
LDLox/ApoB	0.153	0.034	0.789	0.000
LDLox/ApoB LDL	0.143	0.044	0.719	0.000
LDLox/Anti LDLox	0.156	0.215	0.560	0.000

<sup>1</sup>n = 114. Coeficientes de Pearson o de Spearman según el caso; AnFam: antecedente familiar; HTA: Hipertensión Arterial; ECI: Enfermedad Cardiaca Coronaria; ACV: Accidente Cerebrovascular; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; IMC: Índice de Masa Corporal; CC: Circunferencia de cintura; CT: Colesterol total; HDLC: colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad; LDLc: colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad; TGL: triglicéridos; HOMA-IR: índice de insulino-resistencia; ApoB: apolipoproteína B; ApoB LDL: apolipoproteína B asociada a LDL; LDLox: LDL oxidada circulante; Anti LDLox: anticuerpo contra LDL oxidada.

como del estado metabólico sobre las concentraciones de LDLox circulante.

Diversas evidencias apuntan a que la medición de las concentraciones de AU en suero o plasma puede ser útil para mejorar la predicción del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, considerándose que se asocian con un perfil de riesgo más adverso. En este orden de ideas, en el grupo de mujeres estudiadas se observaron correlaciones

significativas entre AU y diversos indicadores asociados con mayor riesgo cardiometabólico, como son PAS, IMC, CC, perfil lipídico, insulina y HOMA-IR, tal como otros autores previamente lo han demostrado.<sup>25,26</sup>

El AU actúa como un antioxidante al reducir metales de transición y barrer radicales libres como el peroxinitrito.<sup>27</sup> El urato, forma aniónica bajo la cual circula el AU, es capaz de atenuar la oxidación de la LDL nativa provocada por el hipoclorito y también el estallido respiratorio de los neutrófilos inducido por la lipoproteína.<sup>28</sup> Sin embargo, dependiendo de las condiciones ambientales, el urato tendría un efecto antioxidante cuando se trata de LDL nativa pero se tornaría prooxidante cuando la lipoproteína se encuentra parcialmente oxidada o cuando en su forma nativa está cebada con hidroperóxidos lipídicos.<sup>29,30</sup> Los resultados encontrados en este estudio, demostraron que la elevación de las concentraciones séricas de AU en mujeres obesas se asoció a mayor oxidación de la LDL, reflejada no sólo por una mayor concentración absoluta de LDLox a través de los terciles de AU sino por el aumento de cuatro de los seis índices de oxidación de LDL evaluados. Este hallazgo está en concordancia con dos líneas de observaciones relacionadas al efecto prooxidante que ejercería el AU cuando se encuentra presente en concentraciones sanguíneas supranormales<sup>31</sup> y también al incremento del riesgo cardiovascular al elevarse el AU.<sup>32</sup>

Al margen de la controversia en torno a la calificación del AU como un marcador de riesgo o como factor independiente de riesgo cardiovascular, los datos arrojados en esta investigación se encuentran en línea con las evidencias que señalan que las concentraciones elevadas de AU están asociadas a mayor riesgo de eventos cardiovasculares, especialmente en presencia del SM, una entidad en la cual está directamente implicada la obesidad y que especialmente en las mujeres se relaciona con el AU.<sup>33</sup> En el presente trabajo se evidenció una correlación directa significativa entre AU e IMC. Otros estudios también han demostrado una relación entre el incremento de los niveles de AU y la obesidad,<sup>34</sup> señalándose a la insulino-resistencia como la base fisiopatológica de esta asociación, dado que la hiperinsulinemia compensatoria asociada a obesidad contribuiría al desarrollo de hiperuricemia al disminuir significativamente la excreción urinaria de AU.<sup>35</sup> Otra explicación alternativa sería que el aumento de los niveles de AU se asociaría a una mayor concentración de CT, LDLc, triglicéridos y ApoB así como a menor concentración de HDLC, tal como fue observado en el presente estudio. De este modo, la elevación de AU se acompañaría de más sustrato y número de partículas de LDL oxidables así como de la disminución de las partículas de HDL, las cuales además de cumplir con su rol dentro del transporte inverso de colesterol también poseen propiedades antioxidantes.<sup>36</sup> En tal sentido, en este trabajo, los niveles de LDLox tendieron a correlacionarse negativamente con el HDLC y se correlacionaron positivamente con el CT, LDLc, ApoB y ApoB LDL.

Es difícil comparar los resultados obtenidos, puesto que trabajos anteriores no han evaluado los índices de oxidación de LDL estudiados en relación a los niveles sanguíneos de AU. Entre pacientes diabéticos con y sin enfermedad macrovascular no se han demostrado diferencias significativas en los niveles de LDLox pero si para los

**Tabla 3.** LDL oxidada circulante, anti LDL oxidada e índices de oxidación de la LDL según terciles de ácido úrico.

Indicador	Terciles de Ácido Úrico		
	T1	T2	T3
Grupo Total (114)	(38)	(39)	(37)
LDLox (U/L)	41.4 ± 18.0	40.8 ± 16.1	53.3 ± 19.0
Anti LDLox (EU/mL)	22.6 ± 22.6	20.0 ± 226	20.5 ± 24.4
LDLox/CT (U/mmol)	9.7 ± 4.1	8.4 ± 3.0	10.7 ± 3.0
LDLox/LDLC (U/mmol)	13.1 ± 8.6	11.0 ± 6.4	19.6 ± 5.4
LDLox/HDLC (U/mmol)	40.6 ± 20.0	40.8 ± 14.3	56.1 ± 19.8a,b
LDLox/ApoB (U/g)	38.0 ± 18.8	33.4 ± 13.8	43.0 ± 15.4
LDLox/ApoB LDL (U/g)	45.0 ± 23.1	38.8 ± 17.4	49.8 ± 17.7
LDLox/Anti LDLox (U L <sup>-1</sup> /EU mL <sup>-1</sup> )	8.0 ± 11.5	8.2 ± 8.6	13.1 ± 11.6
Grupo Sobre peso (59)	(21)	(21)	(17)
LDLox (U/L)	42.0 ± 23.4	43.2 ± 12.8	45.5 ± 17.5
Anti LDLox (EU/mL)	24.9 ± 24.3	19.4 ± 23.3	20.3 ± 22.9
LDLox/CT (U/mmol)	10.6 ± 5.2	8.9 ± 3.2	9.9 ± 3.3
LDLox/LDLC (U/mmol)	15.8 ± 11.8	12.0 ± 6.7	14.0 ± 6.9
LDLox/HDLC (U/mmol)	40.0 ± 23.6	42.8 ± 13.0	55.5 ± 20.5 <sup>a,b</sup>
LDLox/ApoB (U/g)	42.8 ± 25.0	36.6 ± 15.5	40.3 ± 15.6
LDLox/ApoB LDL (U/g)	50.6 ± 25.5	41.9 ± 19.8	46.2 ± 19.1
LDLox/Anti LDLox (U L <sup>-1</sup> /EU mL <sup>-1</sup> )	10.0 ± 17.4	8.4 ± 9.0	10.4 ± 11.9
Grupo Obesidad (55)	(17)	(20)	(18)
LDLox (U/L)	36.0 ± 19.5	41.9 ± 17.4	60.6 ± 19.0 <sup>a</sup>
Anti LDLox (EU/mL)	27.7 ± 24.2	32.1 ± 26.3	15.7 ± 17.0
LDLox/CT (U/mmol)	8.0 ± 3.9	7.0 ± 1.6	12.0 ± 2.7 <sup>a,b</sup>
LDLox/LDLC (U/mmol)	10.8 ± 7.9	9.9 ± 4.8	15.5 ± 4.3
LDLox/HDLC (U/mmol)	37.1 ± 23.0	47.1 ± 18.9	63.7 ± 18.0 <sup>a,b</sup>
LDLox/ApoB (U/g)	32.7 ± 17.2	33.8 ± 15.8	49.3 ± 13.5 <sup>c,d</sup>
LDLox/ApoB LDL (U/g)	35.0 ± 21.2	35.8 ± 17.7	52.4 ± 19.0 <sup>a,b</sup>
LDLox/Anti LDLox (U L <sup>-1</sup> /EU mL <sup>-1</sup> )	3.8 ± 13.4	8.7 ± 10.6	15.0 ± 12.4

Resultados expresados como media aritmética ± desviación estándar. n entre paréntesis.

<sup>a</sup>p <0.05, T3 vs. T1; <sup>b</sup>p <0.05, T3 vs. T2; <sup>c</sup>p <0.01, T3 vs. T1; <sup>d</sup>p <0.01, T3 vs. T2.

T: tercil; CT: Colesterol total; HDLc: colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad; LDLc: colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad; Apo: apolipoproteína; ApoB LDL: apolipoproteína B asociada a LDL; LDLox: LDL oxidada circulante; Anti LDLox: anticuerpos contra LDL oxidada.

Los terciles de ácido úrico en el grupo total fueron: primero, <3.7 mg/dL; segundo: 3.7 – 4.9 mg/dL; tercero: >4.9 mg/dL; en el grupo de sobre peso fueron: primero, <3.5 mg/dL; segundo: 3.5 – 4.7 mg/dL; tercero: >4.7 mg/dL; en grupo de obesidad fueron: primero, < 3.9 mg/dL; segundo: 3.9 – 5.7 mg/dL; tercero: >5.7 mg/dL.

índices LDLox/LDLC y LDLox/ApoB, encontrándose más elevados entre los individuos con la enfermedad.<sup>37</sup> Hallazgos parecidos para LDLox/LDL y LDLox/HDL reportó Girona y colaboradores.<sup>38</sup> Por su parte Huang y colaboradores<sup>39</sup> observaron el aumento significativo de los índices LDLox/CT y LDLox/LDLC entre pacientes con enfermedad coronaria. Similarmente, Fredrikson y colaboradores<sup>40</sup> evidenció un mayor riesgo para infarto al miocardio entre sujetos con LDLox/LDLC elevado.

Otro aspecto a destacar es que la elevación del AU en este trabajo se relacionó más con el grado relativo de oxidación de LDL que con el nivel absoluto de LDL oxidada circulante, no observándose diferencias significativas para dicho valor absoluto en el grupo total de mujeres ni en el grupo con sobrepeso, pero si para el índice LDLox/HDLC en estos mismos grupos. En el caso de las mujeres obesas no solamente la concentración de LDLox fue mayor entre los terciles de AU sino también los índices LDLox/CT, LDLox/HDLC, LDLox/ApoB y LDLox/ApoB LDL. Despues de ajustar por factores de riesgo tradicionales, Van der Zwan y colaboradores<sup>41</sup> demostró en una cohorte de ancianos holandeses una asociación inversa entre la dilatación de la arterial braquial dependiente de endotelio y los índices LDLox/LDLC y LDLox/ApoB (sobre todo este último), mientras que los niveles de LDLC y ApoB resultaron fuertes determinantes de la LDLox. Considerando en conjunto los hallazgos del presente estudio y de otros trabajos, se confirma la importancia de valorar los niveles de LDLox circulantes en el contexto de otros indicadores del perfil lipídico y no aisladamente, sugiriéndose el ajuste de los valores absolutos de LDLox por el número de partículas de LDL, expresado a través de ApoB total e incluso de ApoB asociada a LDL, a los fines de alcanzar una interpretación más correcta de los resultados de estudios que intenten asociar las cifras LDLox con otras variables de cualquier índole.

En esta investigación las mujeres obesas mostraron una elevación más pronunciada de la oxidación de la LDL entre los terciles de AU que las mujeres con sobrepeso, alcanzándose diferencias significativas sólo para el índice LDLox/HDLC en estas últimas. Tales observaciones podrían obedecer a un carácter más pronunciado del estrés oxidativo entre las mujeres obesas, ya que tanto en humanos como en ratones se ha demostrado que la acumulación de grasa se correlaciona con estrés oxidativo sistémico, lo que se explicaría por un incremento selectivo de la producción de especies reactivas de oxígeno en el tejido adiposo acumulado y una disminución de la expresión de las enzimas antioxidantes.<sup>42</sup> Sin embargo, en este trabajo no se demostró la correlación positiva entre LDLox y CC o IMC que otros autores han reportado.<sup>24,43</sup> No existe una explicación aparente para esta ausencia de correlación en la presente investigación, aunque no siempre se ha evidenciado.<sup>23</sup> Otros estudios deberán profundizar en este aspecto.

Como se ha mencionado anteriormente, aun constituye un aspecto controversial si los anti LDLox son aterogénicos o anti-aterogénicos, puesto que existen evidencias en ambos sentidos. En esta investigación, los niveles séricos de LDLox tendieron a correlacionarse negativamente con los de Anti LDLox ( $r = -0.231$ ,  $p = 0.062$ ), apoyando el rol anti-aterogénico de dichos anticuerpos que otros autores

**Tabla 4.** Modelo final de regresión logística para LDL oxidada elevada en el grupo total de mujeres estudiadas

LDLox > 55,7 U/L		Estimaciones de los parámetros						
		B	SE	Wald	Sig	Exp (B)	IC 95% Exp (B)	
	ApoB	0.037	0.017	4.776	0.029	1.037	1.004	1.072
	AU	0.759	0.342	4.915	0.027	2.136	1.092	4.178
	Constante	-8.641	2.581	11.204	0.001	0.000		

LDLox = LDL oxidada; AU = ácido úrico; B = coeficiente de regresión; SE = error estándar de B; Sig: significación de B a través del estadístico de Wald; Exp (B) = exponenciales de B (odds ratio de cada variable independiente); IC 95% = intervalos de confianza de Exp (B). Ajuste del modelo de  $\chi^2$ : 14,160,  $p < 0.001$  (2 grados de libertad). Porcentaje de casos predichos correctamente: 81.5%.  $n = 114$  casos incluidos en el análisis.

le han atribuido al observar tal correlación de manera significativa.<sup>44</sup> Para nuestro conocimiento no existen antecedentes amplios del estudio de la relación entre Anti LDLox y AU. Tsutsumi y colaboradores<sup>45</sup> evidenciaron concentraciones séricas de Anti LDLox más elevadas en individuos con gota primaria en comparación con hombres sanos, las cuales disminuyeron después de tratamiento con allopurinol. No obstante, en este trabajo no se demostraron diferencias significativas en las concentraciones de anti LDLox entre el primer y tercer tercilio de AU. Más bien se observó una tendencia al descenso de dichos anticuerpos así como un aumento de la relación LDLox/Anti LDLox a través de los terciles de AU, lo cual fue más evidente entre las mujeres obesas, el grupo que precisamente tiene un perfil de riesgo cardiovascular elevado, debido a que en él confluyeron perfil lipídico adverso, resistencia a la insulina, mayor frecuencia de SM y valores más elevados de AU. Chen y colaboradores demostraron la importancia de la relación LDLox/Anti LDLox en un grupo de individuos clínicamente sanos, al observar mayor grosor íntimo-medial en aquellos que tenían dicha relación elevada en comparación con aquellos en los que tal relación era baja.<sup>21</sup>

Strazzullo y Puig<sup>46</sup> señalaron que la elevación ligera del AU, frecuentemente observada en condiciones como la obesidad, no sería un hallazgo de gran importancia. Por su parte, para Johnson y Tuttle<sup>47</sup> la medición de AU es una prueba útil para los médicos, dado que provee información pronóstica, subrayando en particular su asociación con el riesgo cardiovascular y mortalidad en mujeres. En tal sentido, aunque Kim y colaboradores<sup>8</sup> en un reciente meta-análisis señala que la hiperuricemia sólo incrementa marginalmente el riesgo de eventos cardiovasculares (riesgo relativo = 1.12), cuando los autores analizan diferencias por género demuestran un incremento del riesgo de mortalidad por ECV al elevarse el AU (riesgo relativo = 1.67) entre las mujeres, hallazgo que no observan entre los hombres. Al considerar lo antes expuesto y que en este estudio se evidenció un progresivo aumento de los índices de oxidación de la LDL a través de los terciles de AU entre las mujeres estudiadas, parece válido sugerir la ejecución de otros estudios con un tamaño muestral mayor y de diseño prospectivo a objeto de confirmar los resultados encontrados. En este orden de ideas Hayden y Tyagi,<sup>10</sup> han propuesto que niveles séricos de AU mayores de 4 mg/dL deben considerarse como un alerta en pacientes a riesgo

de ECV, como claramente lo están los individuos que tienen un exceso de peso corporal, en quienes frecuentemente se observa el SM. En este estudio más de la mitad de las pacientes evaluadas presentaron SM.

Por último, es preciso indicar que esta investigación tiene limitaciones para la interpretación de los resultados obtenidos. En primer lugar, y debido al diseño transversal del estudio, no es posible establecer una relación causal entre AU y LDLox ni eliminar la interacción de otros factores sobre las concentraciones de LDLox y anti LDLox. En segundo lugar, se desconoce la influencia que pudieron ejercer la ingesta de alcohol y el estatus hormonal sobre la asociación evidenciada, por lo que en futuros estudios deben incluirse tales variables, ya que se conoce que el alcohol influye sobre las concentraciones de AU y los estrógenos, por su parte, tienen efectos antioxidantes.

## Conclusión

El aumento del AU sérico se asoció con valores absolutos de LDLox e índices LDLox/CT, LDLox/HDLc, LDLox/ApoB y LDLox/ApoB LDL significativamente mayores entre las mujeres obesas, sugiriendo la importancia que tendría el control periódico de los niveles sanguíneos de AU en dicho grupo poblacional al considerarse el papel clave que tiene la oxidación de la LDL en la aterosclerosis. Otras investigaciones deberán analizar los efectos de la disminución terapéutica de las concentraciones de AU sobre los niveles de LDLox circulantes y los índices de oxidación de LDL en mujeres con exceso de peso.

## Agradecimiento

A todas las participantes del estudio que con gran espíritu de colaboración se sometieron a las evaluaciones previstas.

## Referencias

1. Ford ES, Mokdad AH. Epidemiology of obesity in the western hemisphere. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:S1-8.
2. Valdecantos MP, Pérez-Matute P, Martínez JA. Obesity and oxidative stress: role of antioxidant supplementation. *Rev Invest Clin* 2009;61:127-139.
3. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381-1478.

4. Gounopoulos P, Merki E, Hansen LF, et al. Antibodies to oxidized low density lipoprotein: epidemiological studies and potential clinical applications in cardiovascular disease. *Minerva Cardioangiol* 2007;55:821-837.
5. Tsimikas S. Measures of oxidative stress. *Clin Lab Med* 2006;26:571-590.
6. Chien KL, Hsu HC, Sung FC, et al. Hyperuricemia as a risk factor on cardiovascular events in Taiwan: The Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis* 2005;183:147-155.
7. Pan WH, Flegal KM, Chang HY, et al. Body mass index and obesity-related metabolic disorders in Taiwanese and US whites and blacks: implications for definitions of overweight and obesity for Asians. *Am J Clin Nutr* 2004;79:31-39.
8. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:170-180.
9. Shah A, Keenan RT. Gout, hyperuricemia, and the risk of cardiovascular disease: cause and effect? *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:118-124.
10. 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.
11. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
12. Espinoza M, Leal U, De Freitas L, et al. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes adultos de la población de San Diego, Valencia-Estado Carabobo. *Informed* 2008;10:83-93.
13. De Roy, PG. Helsinki and the Declaration of Helsinki. *World Med J* 2004;50:9-11.
14. Rodríguez-Larralde A, Mijares ME, Nagy E, et al. Relación entre el nivel socioeconómico y hábitos de vida, con el fibrinógeno y el factor von Willebrand en venezolanos sanos y con cardiopatía isquémica. *Invest Clin* 2005;46:157-168.
15. Joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-2571.
16. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988.
17. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization; 1995.
18. Baca AM, Warnick GR. Estimation of LDL-associated apolipoprotein B from measurements of triglycerides and total apolipoprotein B. *Clin Chem* 2008;54:907-910.
19. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, et al. Homeostasis model assessment insulin resistance and cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
20. Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
21. Chen HW, Kuo CL, Huang CS, et al. Oxidized low-density lipoproteins, autoantibodies against oxidized low-density lipoproteins and carotid intima media thickness in a clinically healthy population. *Cardiology* 2008;110:252-259.
22. Caparević Z, Kostić N, Ilić S, et al. Oxidized LDL and C-reactive protein level in relation to carotid intima-media thickness in population with risk factors for atherosclerosis. *Srp Arh Celok Lek* 2009;137:140-145.
23. Sjögren P, Basu S, Rosell M, et al. Measures of oxidized low-density lipoprotein and oxidative stress are not related and not elevated in otherwise healthy men with the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2580-2586.
24. Holvoet P, Lee DH, Steffes M, et al. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome. *JAMA* 2008; 299:2287-2293.
25. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005;69:928-933.
26. Ebrahimpour P, Fakhrzadeh H, Heshmat R, et al. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome in healthy adults. *Endocr Pract* 2008;14:298-304.
27. Sanders PW. Uric acid: an old dog with new tricks? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1767-1768.
28. Kopprasch S, Richter K, Leonhardt W, et al. Urate attenuates oxidation of native low-density lipoprotein by hypochlorite and the subsequent lipoprotein-induced respiratory burst activities of polymorphonuclear leukocytes. *Mol Cell Biochem* 2000;206:51-56.
29. Bagnati M, Perugini C, Cau C, et al. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem J* 1999;340:143-152.
30. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res* 2003;44:512-521.
31. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, et al. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2008; 392:1-7.
32. Feig DL, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-1821.
33. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009;202:11-17.
34. Cai Z, Xu X, Wu X, et al. Hyperuricemia and the metabolic syndrome in Hangzhou. *Asia Pac J Clin Nutr* 2009;18:81-87.
35. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996;9:746-752.
36. Tomás M, Latorre G, Sentí M, et al. Función antioxidante de las lipoproteínas de alta densidad: un nuevo paradigma en la arteriosclerosis. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:557-569.
37. Tsuzura S, Ikeda Y, Suehiro T, et al. Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular complications and human serum paraoxonase in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2004;53:297-302.
38. Girona J, Manzanares JM, Marimón F, et al. Oxidized to non-oxidized lipoprotein ratios are associated with arteriosclerosis and the metabolic syndrome in diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:380-387.
39. Huang H, Mai W, Liu D, et al. The oxidation ratio of LDL: a predictor for coronary artery disease. *Dis Markers* 2008;24:341-349.
40. Nordin Fredrikson G, Hedblad B, Berglund G, et al. Plasma oxidized LDL: a predictor for acute myocardial infarction? *J Intern Med* 2003;253:425-429.
41. Van der Zwan LP, Teerlink T, Dekker JM, et al. Circulating oxidized LDL: determinants and association with brachial flow-mediated dilation. *J Lipid Res* 2009;50:342-349.
42. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-1761.
43. Weinbrenner T, Schröder H, Escurriol V, et al. Circulating oxidized LDL is associated with increased waist circumference independent of body mass index in men and women. *Am J Clin Nutr* 2006;83:30-35.

44. Radulescu L, Stancu C, Antohe F. Antibodies against human oxidized low-density lipoprotein (LDL) as markers for human plasma modified lipoproteins. *Med Sci Monit* 2004;10:BR207-214.
45. Tsutsumi Z, Moriwaki Y, Takahashi S, et al. Oxidized low-density lipoprotein autoantibodies in patients with primary gout: effect of urate-lowering therapy. *Clin Chim Acta* 2004;339:117-122.
46. Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:409-414.
47. Johnson RJ, Tuttle KR. Much ado about nothing, or much to do about something? The continuing controversy over the role of uric acid in cardiovascular disease. *Hypertension* 2000;35:E10.