



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

HOSPITAL MÉDICA SUR

**Asociación entre hiperuricemia asintomática y
síndrome metabólico: Cohorte retrospectiva de
pacientes ambulatorios del Centro Integral de
Diagnóstico y Tratamiento en Hospital Médica Sur**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
MARIANA JIMÉNEZ TIRADO

TUTORAS DE TESIS
DRA. KARINA HERNÁNDEZ AYALA
DRA. EVA JUÁREZ HERNÁNDEZ



CIUDAD DE MÉXICO A 13 DE SEPTIEMBRE DE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Dedicatoria	3
Agradecimientos	4
Resumen.....	5
Introducción	5
Marco teórico.....	6
Antecedentes	6
Marco de referencia.....	10
Planteamiento del problema	10
Justificación	11
Pregunta de investigación.....	12
Metodología.....	12
Objetivo principal.....	12
Hipótesis.....	12
Diseño del estudio.....	12
Materiales y métodos	13
Consideraciones éticas y protección de datos personales.....	13
Población de estudio.....	13
Tamaño de la muestra	13
Criterios de selección	14
Definición de variables.....	15
Descripción de procedimientos.....	15
Análisis estadístico	16
Resultados	16
Discusión	21
Limitaciones	25
Fortalezas	26
Conclusiones	26
Anexos.....	27
Anexo 1. Tabla de variables estudiadas con su definición conceptual y operacional.	27
Anexo 2. Hoja de recolección de datos.....	30
Referencias.....	31

Dedicatoria

Esta tesis está dedicada en primer lugar a mi mamá, quien siempre ha sido mi apoyo incondicional en mi formación como médico. También se la dedico a mi papá y hermana por estar siempre a mi lado. A David Brenes quien es mi cómplice en todos mis proyectos y mi compañero con quien comparto mi día a día.

También va dedicada todos quienes me han acompañado en este camino largo y gratificante que ha sido la residencia. A mis compañeros quienes se han convertido en mi familia elegida, a los adscritos que han sido mis profesores, a los pacientes de quienes he aprendido todo lo que sé y que son la razón por la cual inicié este proyecto de vida.

Mención especial también a la Dra. Marisol Valdés y a todo el equipo de especialistas de la salud y personal administrativo del Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento por ser parte instrumental en la elaboración de este trabajo.

Agradecimientos

Dra. Martha Helena Ramos Ostos

Dra. Karina Hernández Ayala

Dra. Eva Juárez Hernández

Dra. Marisol Valdés Escobar

Lic. María Cruz López González

Dr. David Brenes Castro

Dra. Karen Burgueño Aguilar

Dra. Virna Lisi Mosqueda Larrauri

Dra. Adriana Peniche Echazarreta

Dra. Lorena Lanz Zubiría

Dr. Lucio Alejandro Guzmán Castellanos

Resumen

La hiperuricemia asintomática se ha relacionado a la presencia de comorbilidades metabólicas, aunque la relación de causalidad entre ambas entidades no ha sido bien delimitada. Este es un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes que acudieron a check-up en un hospital privado de tercer nivel en los años 2016 y 2017, en la cual se analiza la asociación entre hiperuricemia asintomática y el diagnóstico de síndrome metabólico y sus componentes. Se estudió a 202 pacientes, 52 con hiperuricemia asintomática y 150 con niveles normales de ácido úrico, quienes de manera basal en la consulta índice carecían de comorbilidades cardio-metabólicas diagnosticadas. Se analizó la ocurrencia del compuesto de síndrome metabólico y las patologías que lo componen en un periodo de seguimiento de 3 a 7 años. Se encontró que los pacientes con hiperuricemia asintomática presentaron mayor incidencia de diagnóstico de síndrome metabólico (9.6% versus 2%. $p=0.028$), hipertensión arterial sistémica (HAS) (28.8% vs. 11.3, $p=0.007$), glucosa alterada en ayuno (30.8% vs. 7.3%, $p<0.001$) y dislipidemia (48.1% vs. 30%, $p=0.027$) comparado con los pacientes normouricémicos. Así mismo, se observó que el ácido úrico elevado es un factor de riesgo independiente para la presentación de glucosa alterada en ayuno (OR 4.08, IC 95% 1.61-10.3, $p=0.003$), HAS (OR 2.47, IC 95% 1.05-5.78, $p=0.037$) y circunferencia de cintura elevada (OR 2.28, IC 95% 1.04-4.97, $p=0.038$) al seguimiento. Por lo anterior, la hiperuricemia asintomática no representa un marcador biológico inocuo, sino que aparenta ser un factor de riesgo para enfermedades metabólicas a mediano plazo. Los pacientes con hiperuricemia asintomática en ausencia de comorbilidades ameritan mayor vigilancia clínica e implementación de estrategias de prevención primaria que los pacientes con niveles de ácido úrico normal.

Introducción

El ácido úrico elevado se ha visto asociado a comorbilidades como lo es el síndrome metabólico, la hipertensión arterial sistémica (HAS), enfermedad renal crónica (ERC) y el compuesto de desenlaces cardiovasculares adversos. Sin embargo, no se ha dilucidado si presenta un rol causal en la patogénesis de estas entidades. Una de las principales propuestas por la que el ácido úrico juega un rol en el desarrollo de enfermedades metabólicas se debe a que este se deposita en los tejidos generando un estado de inflamación sistémica de bajo grado crónico (1). Debido a la alta prevalencia de síndrome metabólico en México, asociado a la importante morbilidad y mortalidad que confiere, es necesario investigar los factores de riesgo para la identificación oportuna de los individuos que puedan padecerlo (2). El principal objetivo del presente trabajo es determinar la asociación entre la hiperuricemia asintomática y el diagnóstico nuevo de enfermedades metabólicas en una cohorte de pacientes mexicanos que acuden a check-up y quienes al inicio de su seguimiento carecían de comorbilidades. El hecho de que este fenómeno sea

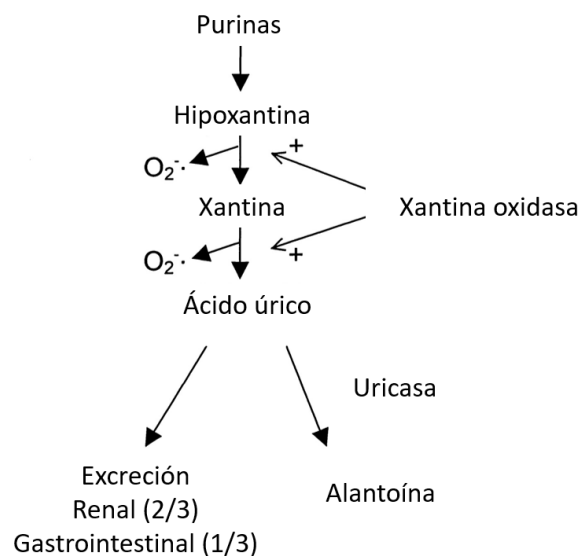
estudiado en una cohorte permite vislumbrar de mejor manera la relación temporal entre la elevación del ácido úrico y las comorbilidades englobadas en el síndrome metabólico.

Marco teórico

Antecedentes

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas las cuales provienen del metabolismo de ácido nucleicos, el recambio celular y de fuentes exógenas de la dieta (carne, mariscos y fructosa). El precursor inmediato del ácido úrico es la xantina, la cual es metabolizada a esta sustancia por medio de la xantina deshidrogenasa. El último paso del catabolismo del ácido úrico corresponde a su transformación en alantoína soluble por parte de la uricasa, enzima que se encuentra ausente en los seres humanos (3,4). La vía metabólica del ácido úrico se muestra en la Figura 1. La cantidad neta de ácido úrico circulante está determinada por el balance entre la producción y excreción renal e intestinal. Dos terceras partes del ácido úrico son eliminadas por vía renal. Este es secretado en la orina por parte de los transportadores como lo son el transportador de casete de unión a ATP (ABCG2), proteína de multidrogo resistencia 4 (MRP4) y las proteínas de transporte de fosfato dependientes de sodio (NPT1 y NPT4) en el túbulo contorneado proximal. De manera inversa es reabsorbido a nivel tubular por el transportador de urato 1 (URAT 1) y los transportadores de aniones orgánicos (OAT 10 y OAT 4) (5).

Figura 1. Metabolismo del ácido úrico. Imagen adaptada de Hare & Johnson, 2003. (4)



La hiperuricemia es la condición clínica definida como niveles de ácido úrico mayores a 7 mg/dl en hombres y 6 mg/dl en mujeres (6). Hasta el 80% de los pacientes con niveles elevados de ácido úrico permanecen asintomáticos, es decir, no presentan enfermedad articular por depósito de cristales de urato monosódico, nefropatía por cristales o

nefrolitiasis por ácido úrico a lo largo de su vida (7). La prevalencia estimada mundial de pacientes con hiperuricemia asintomática es del 10-20% (8). En la actualidad no se recomienda el tratamiento de la hiperuricemia asintomática, excepto en tres escenarios clínicos: 1) excreción urinaria de ácido úrico mayor a 1100 mg al día, 2) pacientes que reciben radioterapia y/o quimioterapia; y 3) pacientes con niveles considerados nefrotóxicos de ácido úrico (en hombres niveles mayores a 13 mg/dl y mujeres mayores a 10 mg/dl) (9).

A pesar de que la hiperuricemia asintomática no implique repercusiones clínicas aparentes, no se trata de un proceso biológico inocuo ya que puede estar asociado a un incremento en enfermedades metabólicas y cardiovasculares (10). Sin embargo, la contribución patogénica independiente del ácido úrico en el desarrollo de enfermedades cardio-metabólicas permanece controversial (7). La relación biológica entre la hiperuricemia y enfermedades metabólicas aparenta ser bidireccional. Se ha demostrado la asociación entre la hiperuricemia con el aumento de adiposidad, en particular de distribución central, debido a que el tejido adiposo incrementa el flujo de ácidos grasos libres al hígado promoviendo la síntesis de ácido úrico. De manera inversa, el ácido úrico induce la lipogénesis hepática y bloquea la oxidación de ácidos grasos (1). La concentración elevada de ácido úrico lleva a la sobreexpresión del sustrato de receptor de insulina 1, lo que se traduce en la resistencia a la insulina. A su vez, el estado de resistencia a la insulina disminuye la excreción renal de ácido úrico y aumenta su síntesis a través de la vía de la hexosa monofosfato (11).

Hiperuricemia e inflamación sistémica

La hiperuricemia refleja la actividad de la enzima xantina oxidasa la cual libera oxidantes durante la generación de ácido úrico. A su vez, el ácido úrico induce estrés oxidativo mitocondrial y reduce la biodisponibilidad endotelial del óxido nítrico (12). El urato soluble tiene efectos paradójicos, siendo que a nivel extracelular presenta efecto antioxidante y a nivel intracelular efectos oxidativos. Por lo tanto, los cristales de urato que se depositan en los pacientes asintomáticos resultan en un estado inflamatorio crónico con repercusión sistémica (1). Como fue mencionado, el ácido úrico tiene acciones antioxidantes las cuales reducen la capacidad del endotelio vascular para mediar una respuesta vasodilatadora en la presencia de estrés oxidativo (13).

Se ha descrito la interrelación entre inflamación sistémica de bajo grado con niveles elevados de ácido úrico en pacientes con síndrome metabólico. En un estudio transversal en 250 pacientes mexicanos se midieron niveles séricos de interleucina 6 y proteína C reactiva ultrasensible (PCRu), los cuales se encontraron asociados a los componentes del síndrome metabólico y a la hiperuricemia, dicha asociación parece ser mayor en mujeres

(11). Incluso en pacientes sin HAS y diabetes tipo 2 (DT2), la hiperuricemia se asocia a un incremento en las cifras de PCRu (14).

Hiperuricemia y dislipidemia

La asociación entre la hiperuricemia y el síndrome metabólico se ilustra en un estudio longitudinal de 2,485 pacientes donde quienes presentaban niveles elevados de ácido úrico tenían un incremento de 2.1 veces el riesgo de presentar síndrome metabólico, siendo mayor el grado de asociación con la hipertrigliceridemia (10). En un estudio transversal en 8642 pacientes adultos, los pacientes con hiperuricemia presentaron una mayor prevalencia de dislipidemia que los pacientes con normouricemia (34% vs 19%, $p < 0.005$). En este mismo estudio se corroboró que la probabilidad de presentar dislipidemia aumentaba conforme se presentan mayores niveles de ácido úrico, siendo que los pacientes en el quinto quintil tenían un OR de 3.2 (IC 95% de 2.702-3.818). Al realizar el análisis por subgrupos esta asociación se encontraba más en los hombres y mujeres mayores de 50 años (15). En un metaanálisis por estos mismos autores, se encontró que la hiperuricemia era un factor de riesgo para dislipidemia (OR 1.84; IC 95% 1.49–2.28), para hipertrigliceridemia (OR 2.27; IC 95% 1.86–2.77) y para hipoalfalipoproteinemia (OR 1.39; IC 95% 1.12–1.73) (15).

En una cohorte retrospectiva de 6,476 pacientes japoneses sanos, los niveles elevados de ácido úrico demostraron ser un factor independiente de riesgo para aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por cada aumento en 1 mg/dl de ácido úrico en hombres (OR 1.159; IC 95% 1.0–1.3) y mujeres (OR 1.215; IC 95% 1.06–1.39). En las mujeres se mostró además que otro factor de riesgo para elevación de LDL es tener al inicio del seguimiento mayor índice de masa corporal (IMC) y menor tasa de filtrado glomerular (TFG). En este estudio la hiperuricemia demostró ser igualmente un factor de riesgo independiente para hipertrigliceridemia, sin embargo, esta asociación no fue encontrada para hipoalfalipoproteinemia (16). Es importante denotar que en este estudio no se excluyen causas secundarias de dislipidemia, tales como el hipotiroidismo y consumo de alcohol.

Hiperuricemia y HAS

En estudios epidemiológicos longitudinales se ha demostrado la asociación independiente entre hiperuricemia y desarrollo de HAS con un OR 1.2 (IC 95% 1.18–1.23) por cada aumento de 1 mg/dl de los niveles de ácido úrico (3). De un metaanálisis de 18 estudios de cohorte con más de 55 mil pacientes la hiperuricemia se asoció a un mayor riesgo de HAS, con un RR ajustado de 1.41 (IC 95% 1.23-1.58), siendo este efecto mayor personas jóvenes y en mujeres (17). Mismas observaciones se han reportado en otros metaanálisis y estudios longitudinales donde niveles elevados de ácido úrico correlacionan con cifras tensionales elevadas, incluso en pacientes no conocidos con HAS previa (15).

Hiperuricemia, glucosa alterada en ayuno y DT2

En cuanto a su relación con DT2, en un estudio observacional de 5012 adultos jóvenes durante 15 años se encontró que la hiperuricemia asintomática es un factor independiente para desarrollo de DT2 con un HR de 1.87 (18). En un metaanálisis, se estimó que aumenta el riesgo relativo de padecer DT2 del 6-11% por cada aumento en 1 mg/dl de ácido úrico (19). Así mismo, la hiperuricemia en metaanálisis se ha visto asociada a incremento en las cifras de glucosa sérica (15). En pacientes mexicanos se ha descrito la relación entre hiperuricemia y la presencia de resistencia a la insulina, la cual tiene un rol fundamental en la patogénesis de esta condición clínica (11).

Hiperuricemia y ERC

Si bien se ha descrito la asociación entre ERC e hiperuricemia como efecto resultante de la disminución de TFG, en un estudio de cohorte retrospectivo en 1,285 hombres mayores de 40 años en Japón se demostró que los niveles de ácido úrico >7 mg/dl se asocian a diagnóstico nuevo de ERC en el seguimiento con un HR de 3.99 (IC 95% 2.59-6.15) (20).

Hiperuricemia y desenlaces cardiovasculares adversos

Se ha encontrado a la hiperuricemia como factor de riesgo independiente para aumento de riesgo cardiovascular. En un estudio longitudinal con 973 pacientes sin diagnóstico de DT2 o HAS, se estimó que niveles más elevados de ácido úrico en sangre (>6.1 mg/dl) se correlacionan con mayor riesgo cardiovascular independiente con OR 1.33 (IC 95% 1.10–1.68), así como a mayor grosor de la íntima carotídea (14). En una cohorte se encontró la asociación entre hiperuricemia como factor de riesgo independiente para aterosclerosis subclínica y placa vulnerable en ultrasonido carotídeo (definida como lesión ateromatosa no obstructiva con riesgo de ruptura que culmine en evento vascular isquémico) con un OR de 1.19 (IC 95% 1.11–1.28) (21).

Con relación al aumento de riesgo de enfermedades cardiovasculares, en una cohorte prospectiva de 29 mil pacientes chinos, con un seguimiento aproximado de 5 años, la hiperuricemia no mostró asociación con la incidencia global de enfermedad coronaria. Sin embargo, se demostró un aumento en el HR ajustado para eventos coronarios y enfermedad vascular cerebral cuando se comparaban los pacientes en el cuarto quintil de hiperuricemia (valores superiores a 7.2 mg/dl) comparado con la cohorte completa. Este mismo fenómeno fue observado en la población con ausencia de diagnóstico de DT2, dislipidemia y HAS (15).

La hiperuricemia asintomática es también un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular cerebral (EVC), demostrado en una cohorte de pacientes mayores de 65 años sin comorbilidades previas donde se encontró que pacientes con hiperuricemia

asintomática tenían una mayor incidencia acumulada de evento vascular cerebral del 6.96% versus una incidencia acumulada del 3.1% en pacientes con normouricemia (OR 2.27, IC 95% 1.52–3.37) (22). En cuanto a su asociación con insuficiencia cardíaca, 50% de los pacientes con este diagnóstico presenta hiperuricemia y se ha observado que por cada aumento de 1 mg/dl de ácido úrico incrementa el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca en un 12% y contribuye a un aumento de mortalidad por esta causa en un 28% (3,23). Se ha encontrado que la hiperuricemia se asocia a peor clase funcional en la escala NYHA, así como a peores desenlaces en cuanto a tolerancia al ejercicio, función cardíaca, renal y pulmonar (1). En un metaanálisis de 5,686 pacientes con infarto agudo al miocardio, los pacientes con hiperuricemia demostraban una mayor tasa de eventos adversos cardíacos mayores y de mortalidad intrahospitalaria (RR de 3.44 y 2.1 respectivamente) (24).

Marco de referencia

Los estudios previamente citados en los antecedentes muestran la asociación existente entre la hiperuricemia asintomática y enfermedades cardio-metabólicas, sin embargo, debido a la naturaleza de su diseño no es posible asumir una asociación temporal que de la cual se pueda inferir causalidad. Por lo tanto, es necesario remitirse a estudios de índole longitudinal. En un estudio de cohorte en 5,899 adultos sin comorbilidades al momento de la evaluación basal, se encontró que la hiperuricemia asintomática se asoció con un incremento de incidencia cumulativa a 5 años de HAS (14.9% vs 6.1%; $p < 0.001$), sobrepeso/obesidad (8.9% vs 3.0%; $p < 0.001$), dislipidemia (23.1% vs 15.5%; $p < 0.001$) y ERC (19.0% vs 10.7%; $p < 0.001$). Cabe resaltar que en este estudio no se encontró significativa la asociación con DT2 (12). Cuando se realizó el análisis estratificado de acuerdo con el género, en las mujeres con hiperuricemia se encontró mayor incidencia de HAS, DT2 y ERC, pero no para dislipidemia y sobrepeso/obesidad. Se obtuvo entonces que la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente para HAS (OR 2.05; IC 95% 1.51–2.79) en ambos géneros. En el caso de los hombres si se encontró asociación para dislipidemia (OR 1.41; IC 9% 1.10–1.81). Tras ajustar por TFG e IMC no se encontró que la hiperuricemia fuera un factor de riesgo para ERC y sobrepeso/obesidad respectivamente.

Planteamiento del problema

En la literatura se ha descrito la asociación existente entre la hiperuricemia y comorbilidades englobadas en el síndrome metabólico tales como sobrepeso u obesidad, dislipidemia, glucosa alterada en ayuno o DT2 y HAS. Sin embargo, esta asociación ha sido ilustrada en su mayoría en estudios de índole transversal de los cuales no se puede inferir una relación de causalidad. Por lo tanto, el diseño de estudio observacional del cual se puede obtener una inferencia del probable efecto causal de la hiperuricemia sobre enfermedades cardio-metabólica es una cohorte. En el panorama internacional se han encontrado pocas cohortes en pacientes previamente sanos donde se observe la incidencia

de enfermedades tales como HAS y dislipidemia en pacientes con niveles elevados de ácido úrico comparado con individuos con niveles de ácido úrico normales (12,16). Dicha población estudiada corresponde a un centro único en Japón por lo que no es posible generalizar dichos resultados a una población con nuestras características, dado que el síndrome metabólico es más frecuente en México, con una prevalencia estimada del 41% (2), contrastando con la prevalencia del 11.6% y 4% en hombres y mujeres de Japón respectivamente. (25). La importancia en este estudio radica en que la hiperuricemia asintomática en pacientes sin comorbilidades no tiene indicación de tratamiento al ser considerada una condición clínica benigna. Por lo tanto, es necesario dilucidar si los niveles elevados de ácido úrico incrementan el riesgo de padecer enfermedades cardio-metabólicas en pacientes previamente sanos a modo de justificar una estrategia de vigilancia clínica estrecha. De igual manera, dicha asociación daría mayor importancia a la hiperuricemia asintomática como un factor de riesgo cardiovascular y metabólico que amerite ser tamizado en la población general.

Justificación

El presente estudio es pertinente debido a que, en investigaciones previas, si bien la hiperuricemia asintomática presenta mayor asociación con patologías que componen el síndrome metabólico, estos estudios se encuentran limitados por su diseño transversal que no permite establecer una relación causal a través del tiempo. Además, a pesar de que se ha descrito el riesgo incrementado de presentar enfermedades cardio-metabólicas en pacientes con hiperuricemia, los estudios previamente mencionados no controlan variables de importancia tales como la obesidad y la composición corporal. Se cuenta con el antecedente de un estudio de cohorte realizado en población japonesa previamente sana con niveles elevados de ácido úrico, en la cual se observa un mayor riesgo para presentar HAS y dislipidemia. La novedad del presente trabajo es que se trata de una cohorte de pacientes sin diagnósticos metabólicos previos con hiperuricemia que llevaron seguimiento mínimo de 3 años y que es comparada con pacientes con niveles de ácido úrico normal. Adicionalmente, se estudian variables de interés para el desarrollo de síndrome metabólico como lo es el porcentaje de grasa corporal, por lo que se incluyen pacientes con peso normal y con peso elevado para su talla, los cuales se podrían considerar como “metabólicamente sanos”. Dicha investigación no ha sido realizada previamente en población mexicana y es de fundamental importancia debido a la alta incidencia de síndrome metabólico en nuestro medio, así como por las consecuencias cardiovasculares que conlleva este diagnóstico.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la incidencia de diagnóstico nuevo de síndrome metabólico en pacientes con hiperuricemia asintomática previamente sanos comparado con pacientes con niveles normales de ácido úrico en un seguimiento mínimo de 3 años?

Metodología

Objetivo principal

- Comparar la incidencia de síndrome metabólico y las patologías individuales que lo componen entre pacientes con hiperuricemia asintomática y pacientes normouricémicos en un seguimiento mínimo de 3 años.

Objetivos secundarios

- Determinar la incidencia de nuevo diagnóstico de comorbilidades englobadas en el síndrome metabólico en pacientes con hiperuricemia previamente sanos en un seguimiento de mínimo de 3 años.
- Describir la prevalencia de hiperuricemia asintomática en pacientes previamente sanos.
- Determinar si la hiperuricemia es un factor de riesgo relativo independiente para el desarrollo de síndrome metabólico y las patologías individuales que lo componen.

Hipótesis

- Hipótesis de trabajo: Los pacientes con hiperuricemia asintomática previamente sanos presentan mayor incidencia de comorbilidades englobadas en el síndrome metabólico en un lapso de 3 a 7 años comparado con pacientes con normouricemia en una cohorte de pacientes del Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT) en el Hospital Médica Sur.
- Hipótesis nula: Los pacientes con hiperuricemia asintomática previamente sanos no presentan diferencia en la incidencia de comorbilidades englobadas en el síndrome metabólico en un lapso de 3 a 7 años comparado con pacientes con normouricemia en una cohorte de pacientes del CIDyT en el Hospital Médica Sur.

Diseño del estudio

- Por manipulación por el investigador: Observacional.
- Por grupo de comparación: Comparativo, con exposición basada en niveles de ácido úrico (hiperuricemia vs. normouricemia).
- Por seguimiento: Longitudinal, dos mediciones en el tiempo con diferencia entre ellas de mínimo 3 años.
- Por asignación de la maniobra: No aleatorio.
- Por tipo de muestreo: No probabilístico, consecutivo.
- Por evaluación: Abierto.

- Por participación del investigador: Observacional.
- Por recolección de datos: Retrolectivo.
- Por tipo de diseño: Cohorte.
- Por tipo de seguimiento: Retrospectivo, mediante búsqueda sistemática de datos en el expediente clínico.

Materiales y métodos

Consideraciones éticas y protección de datos personales

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación de Médica Sur, S.A.B. de C.V. bajo el número de protocolo 2023-EXT-739. Como parte de las medidas de protección de datos personales, la información recolectada para la base de datos se registró de manera individual sin información personal por la cual los sujetos puedan ser identificados. Cada individuo recibió una clave de identificación de acuerdo con el número de expediente que le fue asignado a su ingreso al check-up. Los pacientes del Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento de Medica Sur, firman un aviso de privacidad antes de la realización del check-up, medio por el cual el paciente autoriza el uso de sus datos personales para investigación. Todos los procedimientos de la investigación presente están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Población de estudio

Se estudió los expedientes de los pacientes que acudieron a la consulta de check-up del CIDyT de Médica Sur los cuales corresponden a sujetos con hiperuricemia asintomática y normouricémicos previamente sanos al momento de la evaluación índice.

Tamaño de la muestra

Para el cálculo de la muestra de este estudio se utilizó una fórmula de comparación de proporciones, tomando un nivel alfa de 0.05 y potencia de prueba de 0.80, asumiendo una prevalencia reportada en la literatura de hiperuricemia asintomática del 7% y tomando como referencia que la diferencia que se espera encontrar entre grupos para la prevalencia de enfermedades cardio-metabólicas es del 8%. Por lo que se estimó un tamaño de muestra de 220 casos por cada grupo haciendo un total de 440 casos. Lo anterior va de acuerdo con lo descrito en un estudio de diseño similar donde se encontró que en pacientes con hiperuricemia comparado con normouricémicos, la diferencia de incidencia acumulada a 5 años para HAS fue de 14.9% versus 6.1%, para dislipidemia de 23.1% versus 15.5%, para ERC 19.0% versus 10.7% y para sobrepeso/obesidad 8.9% versus 3.0% (12).

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes mayores de 30 años y menores de 85 años.
- Expedientes de pacientes que tengan una consulta inicial en el periodo comprendido entre los años 2016-2017.
- Expedientes de pacientes que cuenten con medición de ácido úrico en la consulta índice.

Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico previo o en el momento de la consulta índice de DT2, glucosa alterada en ayuno, HAS, dislipidemia (definida como hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia o aumento LDL >160 mg/dl), ERC con TFG estimada <60 ml/min/1.73 m².
- Expedientes de pacientes con uso de hipouricemiantes, colchicina, hipoglucemiantes, estatinas, fibratos, antihipertensivos y/o diuréticos, previo a la consulta índice.
- Expedientes de pacientes con antecedente de eventos cardiovasculares previos a la consulta índice (Infarto agudo al miocardio, angina estable o inestable, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular cerebral o ataque isquémico cerebral transitorio, hipertrofia ventricular, enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, procedimiento de cateterismo cardíaco).
- Expedientes de pacientes con enfermedad por depósito de cristales previo a la consulta índice (gota, nefropatía por cristales y nefrolitiasis por ácido úrico).

Criterios de eliminación

- Expedientes de pacientes sin consulta de seguimiento en el periodo comprendido entre los años 2019-2023.
- Expedientes de pacientes que no cuenten con las mediciones de glucemia en ayuno, hemoglobina glucosilada, tensión arterial sistólica y diastólica, lipoproteína de alta densidad (HDL), triglicéridos y circunferencia de cintura en la consulta índice y de seguimiento.
- Expedientes de pacientes cuya consulta de seguimiento haya ocurrido en los dos primeros años después de la consulta índice.

Definición de variables

A continuación, se expone la variable independiente y las variables dependientes a estudiar para responder la pregunta de investigación planteada. En el anexo 1, se encuentra desglosado la clasificaciones, criterios operacionales, criterios conceptuales y unidad de medida de todas las variables a estudiar.

Tabla 1. Descripción de las variables independientes y dependientes con su escala y definición operacional.

Variables independientes		
Variable	Tipo de variable	Definición conceptual
Ácido úrico sérico	Nominal: Normouricemia vs. hiperuricemia	>7 mg/dl en hombres >6 mg/dl en mujeres
Variables dependientes		
Síndrome metabólico	Nominal: Ausente vs. presente	Al menos 3 de las siguientes condiciones clínicas de acuerdo con la definición del panel de tratamiento de adultos del programa nacional de educación de colesterol (NCEP ATP III por sus siglas en inglés) (26): Glucosa alterada en ayuno, HAS, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, circunferencia cintura aumentada
1) Glucosa alterada en ayuno	Nominal: Ausente vs. presente	Hemoglobina glucosilada (HbA1c) \geq 5.7% o glucemia en ayuno $>$ 100 mg/dl o uso de hipoglucemiantes
2) HAS	Nominal: Ausente vs. presente	Tensión arterial sistólica \geq 130 mmHg y/o tensión arterial diastólica \geq 85 mmHg o uso de antihipertensivo
3) Hipoalfalipoproteinemia	Nominal: Ausente vs. Presente	HDL $<$ 40 mg/dl en hombres y $<$ 50 mg/dl en mujeres o uso de estatinas
4) Hipertrigliceridemia	Nominal: Ausente vs. Presente	Triglicéridos $>$ 150 mg/dl o uso de fibratos
5) Circunferencia de cintura aumentada	Nominal: ausente vs. presente	Circunferencia de cintura $>$ 102 cm en hombres y $>$ 88 cm en mujeres

Descripción de procedimientos

Se realizó una búsqueda sistemática de los expedientes de los pacientes del CIDyT desde el año 2016 al 2017 para recabar los datos sociodemográficos, clínicos y de gabinete en la consulta inicial la cual es consignada como “Consulta índice”, en la hoja de recolección de datos que se muestra en el anexo 2. Posteriormente, se recabaron los mismos datos en la consulta subsecuente que haya ocurrido de 3-7 años posterior a la consulta índice en el periodo entre 2019 a 2023, la cual es consignada como “Consulta de seguimiento”. En base a lo recabado en la hoja de captura se llenó la base de datos para posteriormente realizar el análisis estadístico.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico con el software SPSS Statistics versión 20. Para el análisis descriptivo, las variables continuas se presentan como media y desviación estándar; las categóricas en porcentaje y frecuencia. Posteriormente, se realizó la comparación de incidencia acumulada de diagnóstico de síndrome metabólico y sus componentes individuales entre los pacientes con hiperuricemia versus pacientes con normouricemia. Por medio de la prueba de Kolmogórov-Smirnov se determinó si las variables presentan distribución normal. Para las variables continuas con distribución no normal se utilizó la prueba U de Mann Whitney. Para la comparación entre las variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrada de Pearson.

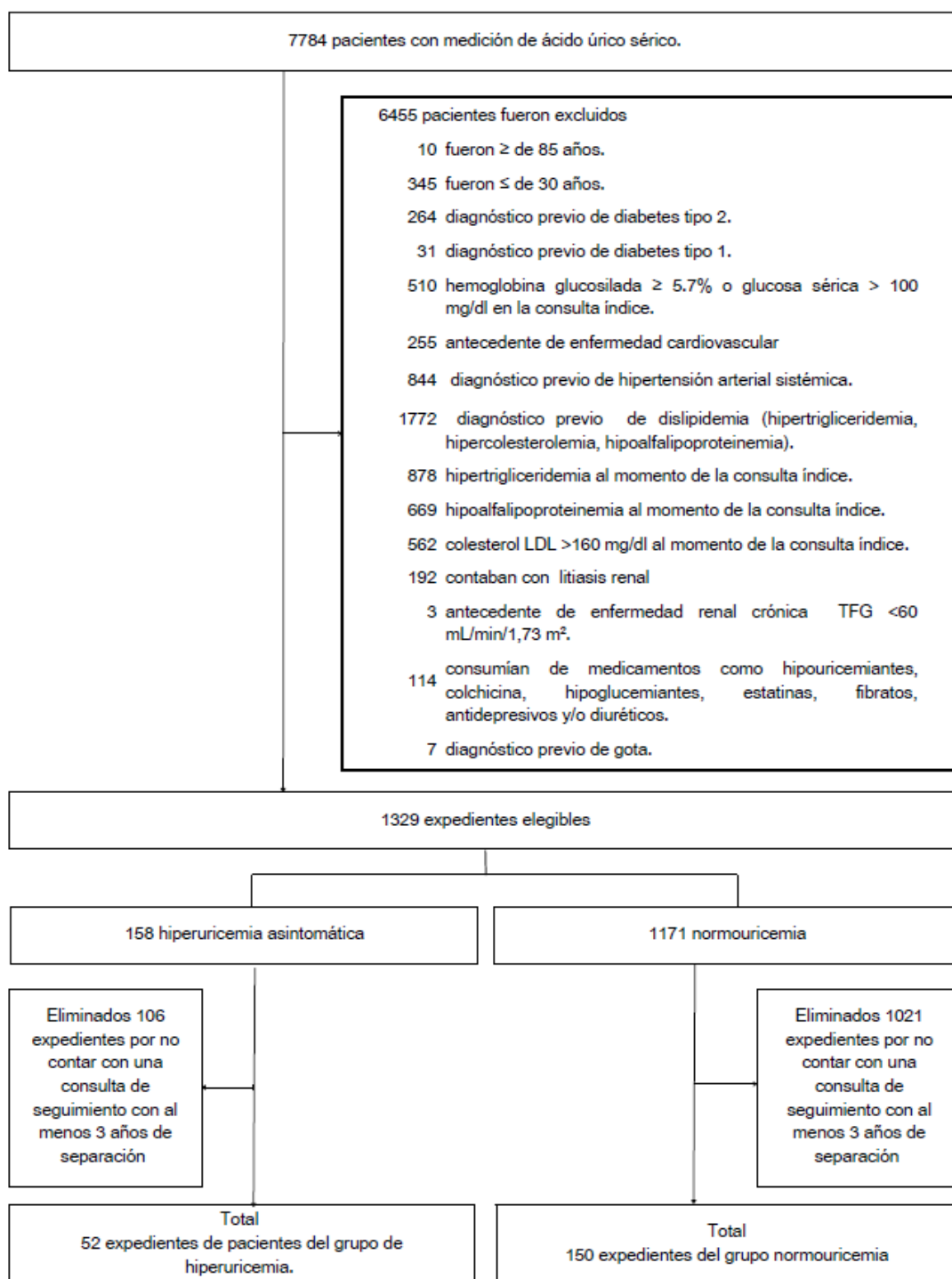
Para los resultados significativos del análisis comparativo, se determinó el tamaño del efecto con la prueba d de Cohen para las variables continuas no paramétricas y V de Cramer para las variables de categóricas. Para la prueba d de Cohen se interpretan los valores como pequeños (0.2-0.4), mediano (0.5-0.7) y grande (>0.8). Para la prueba de V de Cramer los valores se interpretan como pequeños (0.2-0.3), mediano (0.4-0.7) y grande (>0.8). Se tomó como significativo un valor de $p < 0.05$.

Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística univariado para cada una de las patologías que componen al síndrome metabólico. Las variables que resultaron con valor de $p < 0.10$ en el análisis univariado fueron introducidas en un modelo de regresión logística multivariable para determinación de su razón de momios como factor de riesgo independiente para cada entidad, para lo cual se tomaron como significativas las que tuvieran un valor de $p < 0.05$.

Resultados

En los años 2016 y 2017 acudieron a check-up 7,784 pacientes que contaban con medición de ácido úrico sérico. Posterior a la aplicación de los criterios de exclusión restaron un total de 1329 expedientes de pacientes elegibles para el análisis de datos. De ellos, 158 correspondían a pacientes con hiperuricemia asintomática y 1,171 a pacientes con niveles de ácido úrico dentro de rangos de la normalidad en la consulta índice. Fueron eliminados 106 expedientes de pacientes del grupo de hiperuricemia asintomática y 1,021 grupo de normouricemia por no tener una consulta de seguimiento con al menos 3 años de separación de la consulta inicial. En total fueron incluidos 52 expedientes de pacientes del grupo de hiperuricemia asintomática y 150 del grupo de normouricemia dando un total de 202 pacientes para el análisis de datos. La selección de pacientes se ilustra en la figura 2.

Figura 2. Diagrama de flujo de aplicación de los criterios de inclusión, exclusión y eliminación en la población de estudio.



En la tabla 2 se describen las características basales de la población total estudiada. El 51% (n=103) de los pacientes correspondieron a mujeres, el 20.8% (n=42) presentó antecedente o consumo actual de tabaco al momento de la consulta índice, el 83.2%

(n=168) tenía historia previa o consumo actual de alcohol. El 20.3% (n=41) tenía consumo excesivo de alcohol para su edad y género tal como se describe en el anexo 1. La mediana de edad al momento de la evaluación inicial fue de 42 años. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 5 años con un mínimo de seguimiento de 3 años y un máximo de seguimiento de 7 años. Del total de la población estudiada el 59.9% (n=121) tenía peso normal para su talla y el 50% (n=101) tenía el porcentaje de grasa corporal adecuado para su género y edad. El 49.5% (n=100) de la población total tenía esteatosis hepática en la evaluación inicial.

En la tabla 2 se comparan las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio en la consulta índice entre los pacientes con hiperuricemia y normouricemia. En el grupo de hiperuricemia hay una mayor proporción de hombres y su mediana de edad es 4 años mayor que los del grupo de normouricemia. No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto al consumo de alcohol y tabaco entre ambos grupos. Los pacientes del grupo de hiperuricemia en la consulta índice presentaban con mayor frecuencia un porcentaje de grasa corporal total elevada para su edad y género comparado con los pacientes con normouricemia (69.2% vs. 43.3%, $p=0.002$). Así mismo, en los pacientes con ácido úrico elevado hay una mayor proporción de pacientes con sobrepeso u obesidad y presentan una mayor mediana de IMC. De igual manera, se observa un mayor porcentaje de diagnóstico de esteatosis hepática en la consulta índice en los pacientes con hiperuricemia. No se encontraron diferencias entre las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica iniciales.

En cuanto a los hallazgos bioquímicos en los pacientes, no hubo diferencias entre los grupos en las cifras de glucemia en ayuno, HbA1c y PCRu. Si bien se muestra en el análisis que los pacientes del grupo de hiperuricemia tienen la tendencia a mayores cifras de creatinina sérica, colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, así como a menores niveles de colesterol HDL y TFG, las medianas de los resultados de laboratorio se encuentran dentro de rangos de la normalidad. Por lo tanto, a pesar de que estas diferencias entre grupos se muestren estadísticamente significativas, no aparentan ser clínicamente significativas.

En la tabla 3 se muestra la comparación de la incidencia acumulada de síndrome metabólico y sus componentes individuales entre pacientes con hiperuricemia asintomática y pacientes normouricémicos en la consulta de seguimiento. Se observa que en los pacientes con hiperuricemia asintomática hay una mayor prevalencia de diagnóstico de síndrome metabólico de acuerdo con los criterios de NCEP ATP III (9.6% versus 2%. $p=0.028$) comentados en la tabla 1.

Tabla 2. Tabla comparativa de características basales entre el grupo de pacientes con hiperuricemia versus normouricemia en la consulta índice.

Variables categóricas	Total n=202 (%)	Hiperuricemia n=52 (%)	Normouricemia n=150 (%)	Valor estadístico
Género femenino	103 (51%)	16 (30.8%)	87 (58%)	$\chi^2=11.45$, $p=0.001$, $V= 0.23$
Tabaquismo negativo	160 (79.2%)	41 (78.8%)	119 (79.3%)	$\chi^2=0.006$, $p=1.0$, $V=0.005$
Consumo de alcohol positivo	168 (83.2%)	44 (84.6%)	124 (82.7%)	$\chi^2=0.105$, $p=0.832$, $V=0.023$
Porcentaje de grasa corporal elevado	101 (50%)	36 (69.2%)	65 (43.3%)	$\chi^2=10.35$, $p=0.002$, $V= 0.226$
IMC >25 kg/m ²	81 (40.1%)	28 (53.8%)	53 (35.3%)	$\chi^2=5.5$, $p=0.022$, $V= 0.165$
Esteatosis hepática presente	100 (49.5%)	32 (61.5%)	68 (45.3%)	$\chi^2=4.056$, $p=0.054$, $V=0.142$
Variables continuas	Mediana y rango intercuartil			Valor estadístico
Edad (años)	42 (37-47)	46 (38-50)	42 (37-47)	$U=4628$, $p=0.013$, $d= 0.285$
Tensión arterial sistólica (mmHg)	110 (100-110)	110 (100-110)	105 (100-110)	$U=4415$, $p=0.29$, $d=0.20$
Tensión arterial diastólica (mmHg)	70 (60-80)	70 (70-80)	70 (60-80)	$U= 4296$, $p=0.38$, $d=0.15$
Glucemia en ayuno (mg/dl)	88 (64-92)	89 (84.2-93.7)	87 (83-92)	$U=4627$, $p=0.70$, $d=0.28$
Hb1AC (%)	5.2 (5-5.4)	5.25 (5.1-5.5)	5.2 (5-5.3)	$U=4635$, $p=0.35$, $d=0.28$
Creatinina (mg/dl)	0.85 (0.72-1.0)	0.96 (0.82-1.04)	0.8 (0.7-0.95)	$U=5328$, $p=0.01$, $d=0.57$
TFG (ml/min/1,73 m ²)	101 (89-111)	96 (86.2-104.7)	102 (91-113)	$U=2791$, $p=0.013$, $d=0.44$
Triglicéridos (mg/dl)	80 (65-101)	95.5 (79-113)	75.5 (60.7-95.2)	$U= 4628$, $p<0.001$, $d= 0.28$
Colesterol total (mg/dl)	184 (169-197)	201 (183-221)	181.5 (166.7-191)	$U= 5755$, $p<0.001$, $d= 0.77$
Colesterol LDL (mg/dl)	111 (97.7-125)	128 (111-146)	107 (94-119)	$U=5895$, $p<0.001$, $d=0.83$
Colesterol HDL (mg/dl)	54 (47.7-62)	51 (45.2-56.7)	55 (50-62.2)	$U=2918.5$, $p=0.010$, $d= 0.38$
PCRu (mg/l)	0.95 (0.5-2.0)	1.2 (0.6-2.4)	1.08 (0.5-2)	$U= 4406$, $p=0.421$, $d=0.197$
IMC (kg/m ²)	24.2 (22.7- 26.7)	25.2 (24.1-29)	23.4 (22.1-26.3)	$U= 5301$, $p=0.002$, $d=0.56$

Así mismo se observa que los pacientes con hiperuricemia asintomática, al seguimiento presentan con mayor incidencia de HAS, uso de antihipertensivos o cifras tensionales mayores a 130/80 mmHg (28.8% vs. 11.3, $p=0.007$), aunado a que la mediana de la cifra de tensión diastólica es mayor que la de los controles normouricémicos, no así la cifra de tensión sistólica.

Los pacientes con hiperuricemia presentaron al seguimiento mayor prevalencia de uso de hipolipemiantes y/o diagnóstico previo o al momento de la consulta de seguimiento de dislipidemia (48.1% vs. 30%, $p=0.027$). Destaca que no hubo diferencia en la proporción de pacientes que al momento de la consulta de seguimiento se encontraban con valores en el perfil de lípidos compatibles con hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia. Sin embargo, los pacientes con hiperuricemia mostraban medianas menores de colesterol HDL, así como cifras mayores de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL. En cuanto al diagnóstico de glucosa alterada en ayuno al seguimiento o uso de hipoglucemiantes previos a la consulta de control, los pacientes con hiperuricemia tenían mayor frecuencia de presentación de esta condición clínica comparado con los controles (30.8% vs. 7.3%, $p<0.001$). Además, las medianas de las cifras de glucemia en ayuno y de HbA1c resultaron mayores en este grupo.

En cuando a la circunferencia de cintura elevada para el género, se mostró que los pacientes con hiperuricemia presentaban con mayor frecuencia esta característica a comparación de los controles (34.6 vs 15.6%, $p=0.005$). Al seguimiento este grupo de pacientes tenía mayor proporción de pacientes con sobrepeso u obesidad y de pacientes con porcentaje de grasa corporal elevado para la edad y género. No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto al porcentaje de cambio en la grasa corporal entre la consulta inicial y la de control. Por último, se evidencia una discreta disminución en la mediana de la TFG entre los pacientes con hiperuricemia comparado con los pacientes con ácido úrico normal. Cabe destacar que no hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes cuando se estratifica la TFG en <60 y <90 ml/min/1,73 m² entre ambos grupos. No se demostró que hubiera una diferencia de la proporción de pacientes con esteatosis hepática ni en los niveles de PCRu entre los grupos estudiados.

Tabla 3. Tabla comparativa de diagnóstico de síndrome metabólico y sus componentes individuales en la consulta de seguimiento.

Variables categóricas	Hiperuricemia n=52 (%)	Normouricemia n=150 (%)	Valor estadístico
Síndrome metabólico presente	5 (9.6%)	3 (2%)	$\chi^2=5.88$, $p=0.028$, $V=0.171$
HAS	15 (28.8%)	17 (11.3%)	$\chi^2=8.88$, $p=0.007$, $V=0.210$
Dislipidemia presente	25 (48.1%)	45 (30%)	$\chi^2=5.57$, $p=0.027$, $V=0.166$
Hipoalfalipoproteinemia presente	8 (15.4%)	18 (12%)	$\chi^2=0.39$, $p=0.631$, $V=0.044$
Hipertrigliceridemia presente	4 (7.7%)	7 (4.75%)	$\chi^2=0.687$, $p=0.479$, $V=0.058$
Glucosa alterada en ayuno	16 (30.8%)	11 (7.3%)	$\chi^2=18.31$, $p<0.001$, $V=0.301$
Porcentaje de grasa corporal elevado	41 (78.8%)	71 (47.3%)	$\chi^2=15.52$, $p<0.001$, $V=0.27$
IMC >25 kg/m ²	31 (59.6%)	56 (37.3%)	$\chi^2=7.819$, $p=0.006$, $V=0.197$
Circunferencia de cintura elevada	18 (34.6%)	23 (15.3%)	$\chi^2=8.87$, $p=0.005$, $V=0.210$
Esteatosis hepática presente	36 (69.2%)	92 (61.3%)	$\chi^2=1.03$, $p=0.323$, $V=0.072$
TFG <60 ml/min/1,73 m ²	2 (3.8%)	1 (0.7%)	$\chi^2=2.66$, $p=0.163$, $V=0.115$
TFG <90 ml/min/1,73 m ²	23 (44.2%)	48 (32%)	$\chi^2=2.53$, $p=0.130$, $V=0.112$
Variables continuas	Mediana y rango intercuartil		Valor estadístico
Tiempo de seguimiento (años)	5 (3-6)	4 (3-5)	$U=5179$, $p<0.001$, $d=0.51$
Tensión arterial sistólica (mmHg)	110 (104-120)	106.5 (100-116)	$U=4707$, $p=0.260$, $d=0.31$
Tensión arterial diastólica (mmHg)	72.5 (66.2-78.7)	70 (65-76.2)	$U=4558$, $p=0.034$, $d=0.25$
Glucemia en ayuno (mg/dl)	90 (85-93)	88 (84-92)	$U=4283$, $p=0.049$, $d=0.14$
Hb1AC (%)	5.3 (5.1-5.5)	5.2 (5-5.3)	$U=4907$, $p=0.005$, $d=0.39$
Creatinina (mg/dl)	0.98 (0.9-1.0)	0.84 (0.71-0.98)	$U=5377$, $p<0.001$, $d=0.59$
TFG (ml/min/1,73 m ²)	90 (81-98)	98.5 (85-108.25)	$U=2699$, $p=0.006$, $d=0.478$
Triglicéridos (mg/dl)	97 (65-115)	68.5 (51-103)	$U=4904$, $p=0.001$, $d=0.39$
Colesterol total (mg/dl)	204 (183.7-230)	185.5 (170-215)	$U=5015$, $p=0.024$, $d=0.44$
Colesterol LDL (mg/dl)	125 (115-147.5)	110 (96-136)	$U=5214$, $p<0.001$, $d=0.65$
Colesterol HDL (mg/dl)	53.5 (47-63.7)	61 (49-70)	$U=3003$, $p=0.003$, $d=0.35$
PCR ultrasensible (mg/l)	1.0 (0.7-2.1)	1.0 (0.5-2)	$U=4240$, $p=0.989$, $d=0.13$
IMC (kg/m ²)	25.8 (23.7-29.1)	24.1 (22.4-26.1)	$U=5230$, $p=0.016$, $d=0.53$
Diferencia de porcentaje de grasa corporal al seguimiento (%)	1.0 (-1.0-3.0)	1.0 (-4.0-4.0)	$U=5688$, $p=0.66$, $d=0.72$

En la tabla 4 se muestra el resultado del análisis univariado para cada uno de los componentes del síndrome metabólico. Con las variables que resultaron significativas fueron introducidas en el análisis de regresión logística multivariada. No se realizó el análisis multivariado para el síndrome metabólico y la hipertrigliceridemia por el número reducido de casos se presentaron en estas condiciones.

Tabla 4. Análisis univariado y multivariado para factores asociados a la ocurrencia de las patologías individuales que componen al síndrome metabólico.

Factor de riesgo	Análisis univariado Odds ratio (IC 95%)	Análisis multivariado Odds ratio (IC 95%)
Glucosa alterada en ayuno		
Hiperuricemia	OR 5.61 (2.39-13.14), p<0.001	OR 4.08 (1.61-10.3), p=0.003
Porcentaje de grasa corporal elevado en consulta índice	OR 2.69 (1.12-6.48), p=0.037	No significativo (NS)
Porcentaje de grasa corporal elevado en consulta de seguimiento	OR 2.2 (0.92-5.4), p=0.039	NS
TFG <60 ml/min/1,73 m ² al seguimiento	OR 13 (1.21-159.1), p=0.048	NS
Circunferencia de cintura elevada al seguimiento	OR 2.46 (1.07-5.62), p=0.077	NS
IMC elevado en consulta índice	OR 2.46 (1.07-5.62), p=0.035	NS
IMC elevado al seguimiento	OR 2.13 (0.93-4.86), p=0.094	NS
HAS		
Hiperuricemia	OR 3.17 (1.44-6.94), p=0.007	OR 2.47 (1.05-5.78), p=0.037
Esteatosis hepática inicial	OR 2.1 (0.99-4.84), p=0.055	NS
Esteatosis hepática al seguimiento	OR 4.9 (1.64-14.59), p=0.002	OR 3.92 (1.26-12.1), p=0.018
Porcentaje de grasa corporal elevado en consulta de seguimiento	OR 2.79 (1.18-6.57), p=0.019	NS
Circunferencia de cintura elevada		
Hiperuricemia	OR 2.92 (1.41-6.02), p=0.005	OR 2.28 (1.04-4.97), p=0.038
Glucosa alterada en ayuno al seguimiento	OR 2.23 (0.92—5.42), p=0.07	NS
Porcentaje de grasa corporal elevado en consulta índice	OR 1.57 (1.37-1.81), p<0.001	OR 2.12 (0.99-4.5), p=0.05
Hipoalfalipoproteinemia		
Porcentaje de grasa corporal elevado en consulta índice	OR 2.51 (1.042-6.10), p=0.057	NS
Hipertrigliceridemia	OR 4.39 (1.18-16.20), p=0.038	NS
IMC elevado al seguimiento	OR 2.36 (1.01-5.51), p=0.056	NS

Discusión

En el presente estudio se muestra la asociación que tiene la hiperuricemia asintomática en pacientes previamente sanos con el diagnóstico de síndrome metabólico y las patologías individuales que lo componen. Del total de pacientes que acudieron a check-up en los años 2016 y 2017, los pacientes con hiperuricemia asintomática sin comorbilidades metabólicas representaron el 11.8% de los individuos previamente sanos y el 2% del total de los pacientes. En la literatura, se ha reportado que la prevalencia de hiperuricemia asintomática

en individuos japoneses sin comorbilidades cardio-metabólicas es del 7%, ilustrando como en nuestra población esta cifra es mucho mayor (12).

Los pacientes con hiperuricemia asintomática en esta cohorte presentaron mayor incidencia de síndrome metabólico que sus contrapartes con normouricemia. Esta observación es consistente con lo reportado en la literatura, en la cual se ha demostrado que la elevación del ácido úrico se asocia a un incremento de hasta dos veces el riesgo de presentar síndrome metabólico, siendo que en la población estudiada se obtuvo un OR de 5.2 (IC 95% 1.2-22.6) (10). Sin embargo, cabe la pena recalcar que en el presente estudio la incidencia acumulada de este diagnóstico en el total de pacientes fue de 3.5%, lo cual es considerablemente menor a la prevalencia reportada de este padecimiento en la población general en México (2).

Una posible explicación de la baja incidencia del diagnóstico de síndrome metabólico observada corresponde a la baja incidencia de hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia en la consulta de seguimiento. Esto podría ser secundario a que una proporción no despreciable de los pacientes englobados en el apartado de dislipidemia se encontraban bajo tratamiento hipolipemiante, motivo por el cual los laboratorios de la cita de seguimiento no cumplían con las cifras de colesterol HDL y triglicéridos definitorios de estas condiciones clínicas. Por lo tanto, cabe la posibilidad de que los casos de hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia se encuentren subestimados, lo que conlleva a que menos pacientes cumplan el requisito de tener al menos 3 criterios definitorios de síndrome metabólico.

En cuanto a la dislipidemia, se encontró que los pacientes con hiperuricemia tenían mayor incidencia de diagnóstico nuevo de esta condición antes o durante la cita de seguimiento. Esto es compatible con cifras reportadas en la literatura, donde se ha encontrado que los pacientes con hiperuricemia llegan a presentar una prevalencia de dislipidemia entre 23% a 34% (12,15), siendo estos porcentajes cifras significativamente menores comparados a la prevalencia de 48% de dislipidemia en los pacientes con hiperuricemia de la presente cohorte. Cabe destacar que los estudios comentados fueron realizados en población asiática, lo que podría explicar el motivo de que sus prevalencias reportadas sean menores a la obtenida en esta cohorte realizada en población hispana.

Retomando la cuestión respecto a que no hubo diferencias en la incidencia de hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia entre los grupos estudiados, este fenómeno contrasta con lo descrito en la literatura, donde los niveles elevados de ácido úrico representan un riesgo incrementado de aumento en los niveles de triglicéridos y disminución en los niveles de colesterol HDL, aunque este último hallazgo se ha mostrado ser inconsistente en diversos estudios (14–16). Si bien los niveles incrementados de

colesterol LDL no representan un criterio diagnóstico para el síndrome metabólico, representan un conocido factor de riesgo aterogénico y cardiovascular. En la población estudiada se encontró una diferencia significativa de los niveles de colesterol LDL entre los pacientes con hiperuricemia y los normouricémicos, lo cual es compatible con un estudio de cohorte previo donde los niveles incrementados de ácido úrico resultaron un factor independiente de riesgo para este escenario (16).

Respecto a la HAS, los pacientes con hiperuricemia presentaron este diagnóstico con mayor incidencia que sus pares con niveles normales de ácido úrico, lo cual ha sido igualmente descrito en la literatura. En nuestra cohorte hasta un 28% de los pacientes con elevación de ácido úrico tuvieron HAS, lo que duplica la prevalencia observada en este mismo grupo de pacientes en población asiática (12). Este hallazgo, aunado a la alta prevalencia de dislipidemia en este grupo de pacientes ilustra como nuestra población aparenta tener un mayor riesgo para desarrollo de estas condiciones. De manera adicional, el ácido úrico ha sido asociado a mayores cifras de la tensión arterial (14,15), dicha observación se corroboró en la consulta de seguimiento de los pacientes con ácido úrico elevado pero únicamente para la tensión diastólica. Cabe destacar que, en el estudio aquí presentado, la hiperuricemia mostró ser un factor de riesgo independiente al porcentaje de grasa corporal elevado para la edad y género para el desarrollo de HAS. El otro factor que resultó con significancia en el análisis fue la presencia de esteatosis hepática al seguimiento, lo que nos podría orientar que en pacientes que presentan esta condición clínica acompañado o no hiperuricemia ameritan una búsqueda intencionada de aumento en la tensión arterial para un diagnóstico oportuno.

Así mismo, los pacientes con hiperuricemia presentaron con mayor frecuencia glucosa alterada en ayuno hasta un 30% de los individuos. Cabe destacar que para este diagnóstico se utilizó como criterios los valores de glucemia en ayuno, HbA1c o uso de hipoglucemiantes. También se tomó como caso positivo para esta condición si el diagnóstico fue consignado en el expediente clínico durante la consulta de seguimiento, independientemente de los valores resultantes de glucemia sérica y HbA1c en los laboratorios, aumentando así la detección de los casos que hayan cursado con esta patología durante el tiempo de seguimiento. Esto contrasta con una cohorte de diseño similar en donde los niveles elevados de ácido úrico no mostraban asociación el diagnóstico de alteraciones de glucosa, en su caso siendo el diagnóstico de DT2 como desenlace observado (12). Sin embargo, otros autores si han descrito el efecto que tiene el incremento de los niveles de ácido úrico con el riesgo de padecer DT2 por lo que los resultados presentados en este estudio son compatibles con dichas asociaciones (18,19). Además, se ha descrito que los niveles elevados de ácido úrico se asocian a mayor elevación de la glucemia (14,15), como se observa en este estudio, tanto por valores de glucosa en ayuno

como HbA1c al seguimiento. Cabe la pena que la hiperuricemia mostró ser un factor de riesgo independiente de esta condición.

Lo comentado en el párrafo anterior, va en línea con la observación de que los pacientes con hiperuricemia en esta cohorte presentaron al seguimiento una importante prevalencia de sobrepeso y obesidad, del 36% y 23% respectivamente. Estos porcentajes resaltan de manera importante con lo reportado en una cohorte de características similares donde el compuesto de sobrepeso y obesidad fue de 8.9%, una vez más destacando el importante factor que tiene el origen étnico en la frecuencia de presentación de padecimiento metabólicos. Se ha descrito previamente la asociación entre ácido úrico elevado y aumento del IMC, compatible con los resultados aquí presentados (14,15). De igual manera, el ácido úrico elevado en este estudio destacó como un factor de riesgo independiente para tener elevación de la circunferencia abdominal mayor a 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres. Esto ya ha sido previamente observado en los estudios antes mencionados, además de que ejemplifica una vez más la interrelación que existe entre la adiposidad de distribución central y la hiperuricemia (1).

La asociación que existe entre el IMC elevado y la hiperuricemia representa la mayor limitante del presente estudio, dado que podría ser un factor confusor importante por el cual los pacientes del grupo de ácido úrico elevado presentaron mayor incidencia de enfermedades metabólicas al seguimiento. Sin embargo, de acuerdo con el análisis de regresión logística multivariado realizado, la hiperuricemia asintomática al parecer si representa un factor de riesgo independiente para el diagnóstico de glucosa alterada en ayuno y de HAS. Esto es significativo, debido a que incluso en pacientes con peso normal para la talla, así como con porcentaje de grasa corporal adecuado a la edad y género, la elevación de ácido úrico representa un factor a tomar en cuenta para el tamizaje oportuno de padecimientos cardio-metabólicos.

De manera llamativa, a pesar de que los pacientes con elevación de ácido úrico de manera basal tuvieron aumento en el diagnóstico de comorbilidades metabólicas al seguimiento, no se encontró que hubiera diferencias entre los grupos en cuanto a las cifras de PCRu. Esto resalta a diferencia de lo estudiado en distintas poblaciones, incluida la mexicana, donde la hiperuricemia se ha asociado a un nivel de inflamación de bajo grado representado de manera bioquímica con aumentos en los niveles de PCR ultrasensible (11,14).

Es destacable comentar que al seguimiento no hubo diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes con TFG glomerular menores a 60 y 90 ml/min/1,73 m² al seguimiento. Esto a diferencia de la cohorte de pacientes japoneses donde se hubo una diferencia significativa en el grupo con hiperuricemia asintomática y de normouricemia para el ERC (19% vs. 10%)

(12). En cuanto a los hallazgos de la función renal en los pacientes estudiados, los que tenían hiperuricemia presentaban cifras menores de la TFG de manera basal y al seguimiento. Se entiende que los pacientes con ácido úrico elevado tengan tiendan a menor TFG y cifras de creatinina más altos, debido a que el principal mecanismo de excreción de ácido úrico es el renal (3).

Por último, se observa que los pacientes con hiperuricemia asintomática presentaban en la consulta basal con mayor frecuencia la presencia de esteatosis hepática, no así en la consulta de seguimiento. Esta asociación se ha visto ilustrada en metaanálisis donde los niveles aumentados de ácido úrico se asocian a esteatosis hepática y a mayor gravedad de esta a nivel histológico. Parte de la explicación de este fenómeno se debe a que el ácido úrico elevado se relaciona con un estado de resistencia a la insulina y en el aumento en la peroxidación lipídica que inicia y promueve la fisiopatología de la esteatosis hepática (13,27).

Limitaciones

Las principales limitaciones de este estudio corresponden a su naturaleza retrospectiva y que fue realizada en un único centro hospitalario. Además, no se descarta el sesgo de selección inherente a la población estudiada, dado que se trata de pacientes que acuden de manera regular a realizarse check-up médico. Por lo tanto, son individuos que suelen cursar con vigilancia clínica más estrecha y en quienes probablemente existe una mayor conciencia de estrategias de prevención primaria para enfermedades metabólicas.

Otra limitante importante es que no se alcanzó el número estimado de pacientes de acuerdo con el cálculo muestral realizado. Sin embargo, la cantidad de individuos estudiados fue suficiente para observar una diferencia mayor al 8% en las incidencias acumuladas de las entidades metabólicas estudiadas entre los grupos, la cual fue la cifra de referencia para realizar el cálculo de la muestra. A pesar de ello, los resultados de este análisis deben de ser interpretados con esta consideración en mente, dado el número de pacientes pudo haber sido insuficiente para detectar una mayor prevalencia de síndrome metabólico al seguimiento. Se debe tomar en cuenta que entre las consultas iniciales en 2016-2017 y el periodo de las consultas de seguimiento en 2019-2023, surgió en el año 2020 la pandemia por Covid 19, lo que pudo haber afectado la asistencia de los pacientes a sus check-up de seguimiento. Si bien el tiempo de seguimiento de 3 a 7 años fue suficiente para notar diferencias en la proporción de pacientes con hiperuricemia comparado con los pacientes normouricémicos que desarrollaron glucosa alterada en ayuno, HAS y dislipidemia, existe la posibilidad de que este tiempo de observación haya sido insuficiente para detectar un mayor número de casos de síndrome metabólico y de ERC. Queda valorar en el transcurso de los años, como se comporta la cohorte en cuanto a aparición de nuevos casos de estos diagnósticos. Por último, cabe destacar que en este estudio no se realizó

control de la función tiroidea, lo cual es una variable importante para el desarrollo de dislipidemia y alteraciones en la glucemia.

Fortalezas

Hasta el momento, este es una de las primeras cohortes en población mexicana donde se estudia la asociación de la hiperuricemia asintomática con el diagnóstico de enfermedades que componen al síndrome metabólico en pacientes que eran previamente sanos. Otra ventaja es que no solo toma en cuenta el parámetro del IMC, sino también la composición corporal al utilizar los valores de porcentaje de grasa corporal. Además, es una población en la cual hay una proporción considerable de pacientes que cumplen por IMC criterios para sobrepeso/obesidad y/o porcentaje de grasa corporal elevado, que no presentan de manera basal otras comorbilidades y a quienes se les podría considerar de manera simplista “metabólicamente sanos”. Así es como se tiene la oportunidad de analizar los desenlaces de este subgrupo en comparación a sus pares con peso normal para su talla y sin exceso de grasa corporal. Lo anterior siendo destacable en cuanto a el riesgo observado que confiere la hiperuricemia para la HAS y glucosa alterada en ayuno, el cual es independiente del IMC y del porcentaje de grasa corporal.

Conclusiones

La hiperuricemia asintomática en ausencia de comorbilidades está asociada a una mayor incidencia de síndrome metabólico y sus componentes en un seguimiento mínimo de 3 años. Además, el ácido úrico elevado representa un factor de riesgo independiente para desarrollo de glucosa alterada en ayuno y HAS al seguimiento, incluso en personas con peso normal para la talla y porcentaje de grasa corporal adecuado para la edad y el género. Los resultados del presente trabajo nos indican que el ácido úrico elevado en ausencia de comorbilidades no es marcador inocuo en los laboratorios, sino que representa un sustrato biológicamente activo que juega un papel inflamatorio de bajo grado que predispone a estas patologías. Por lo tanto, debe ser un dato de alarma que obligue a los profesionales de la salud a llevar a cabo estrategias de prevención primaria y seguimiento estrecho para identificación oportuna de condiciones englobadas en el síndrome metabólico en los pacientes que lo presenten. De esta manera el ácido úrico se convierte en una herramienta de utilidad para la estratificación del riesgo cardio-metabólico de los pacientes, debido a su alta disponibilidad y bajo costo para su implementación. Se requieren estudios multicéntricos y con mayor número de pacientes para corroborar estos datos. Si bien este trabajo establece el rol temporal que existe entre la hiperuricemia asintomática y las enfermedades metabólicas, su rol causal en la patogénesis de estas condiciones clínicas no puede ser inferido de los resultados que se presentan en este trabajo. También queda aún por estudiar la utilidad y la relación riesgo-beneficio del tratamiento hipouricemiante en este grupo de pacientes para la prevención de desenlaces metabólicos.

Anexos

Anexo 1. Tabla de variables estudiadas con su definición conceptual y operacional.

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida
Edad	Continua	Valor numérico que se obtiene con base a la fecha de nacimiento	Obtenido mediante el expediente clínico	Unidad de medida (años)
Género	Nominal	Grupo biológico al que pertenecen las personas	Obtenido mediante el expediente clínico	Dicotómica (Mujer / Hombre)
Peso	Continua	Cantidad de masa que tiene el cuerpo de un individuo	Obtenido mediante exploración física, registrado en el expediente clínico	Unidad de medida (kilogramos)
Talla	Continua	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo	Obtenido mediante exploración física, registrado en el expediente clínico	Unidad de medida (metros)
IMC	Continua	Medición que se obtiene con el peso y la talla del paciente para saber si tiene o no un peso adecuado para su altura	Obtenido mediante el cálculo derivado del peso y talla registrado en el expediente clínico	Unidad de medida (kg/m ²)
Circunferencia de cintura	Continua	Medición de la distancia alrededor del abdomen a nivel de la cicatriz umbilical.	Obtenido mediante exploración física, registrado en el expediente clínico	Unidad de medida (centímetros)
Consumo de alcohol excesivo	Nominal	Consumo de tres o más bebidas en cualquier día o más de siete bebidas a la semana para las mujeres y los hombres mayores de 65 años. Cuatro o más bebidas en cualquier día o más de 14 bebidas a la semana para los hombres menores de 65 años	Obtenido mediante el expediente clínico	Dicotómica (Presente/ausente)
Tabaquismo	Nominal	Consumo diario de tabaco de al menos un cigarro al día al momento de la evaluación en consulta	Obtenido mediante el expediente clínico	Dicotómica (Presente/ausente)
Tensión arterial	Continua	Fuerza que la sangre ejerce contra las paredes arteriales	Obtenido mediante exploración física, registrado en el expediente clínico	Unidad de medida (mmHg)
Colesterol total	Continua	Suma del colesterol transportado en las partículas de LDL, HDL y otras lipoproteínas	Obtenido mediante muestra de sangre registrado en el expediente del paciente	Unidad de medida (mg/dl)

HDL sérico	Continua	Lipoproteínas que transportan el colesterol libre y fosfolípidos desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado	Obtenido mediante muestra de sangre registrado en el expediente del paciente	Unidad de medida (mg/dl)
LDL sérico	Continua	Lipoproteínas de baja densidad que transportan el colesterol libre por el líquido extracelular hasta los tejidos periféricos	Obtenido mediante muestra de sangre registrado en el expediente del paciente	Unidad de medida (mg/dl)
Triglicéridos	Continua	éster derivado de glicerol y tres ácidos grasos, principales constituyentes de la grasa corporal	Obtenido mediante muestra de sangre registrado en el expediente del paciente	Unidad de medida (mg/dl)
Glucemia	Continua	Nivel de glucosa en la sangre	Obtenido mediante muestra de sangre registrado en el expediente del paciente	Unidad de medida (mg/dL)
Creatinina	Continua	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina utilizado para estimar la TFG	Obtenido mediante muestra de sangre registrado en el expediente del paciente	Unidad de medida (mg/dL)
HbA1C	Continua	Valor de la fracción de la hemoglobina que tiene glucosa adherida, haciendo un promedio de la glucosa en los últimos 3 meses	Obtenido mediante muestra de sangre registrado en el expediente del paciente	Unidad de medida (%)
PCRu	Continua	Proteína no glicosilada elevada en estados inflamatorios	Obtenido mediante muestra de sangre registrado en el expediente del paciente	Unidad de medida (mg/l)
TFG estimada	Continua	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales	Obtenido mediante la fórmula de CKD-EPI utilizando la creatinina registrada en el expediente	Unidad de medida (ml/min/1,73 m ²)
Ácido úrico	Continua	producto de desecho del catabolismo de las purinas	Obtenido mediante muestra de sangre registrado en el expediente del paciente	Unidad de medida (mg/dl)
Fibrosis hepática	Continua	Depósito progresivo de matriz extracelular en parénquima hepático que precede al desarrollo de fibrosis y que consta de 4 grados de acuerdo con las propiedades elásticas del hígado.	Obtenido mediante elastografía hepática (Fibroscan) registrado en el expediente clínico.	F0-F1= < 7,6 kPa F2= 7.7- 9.4 kPa F3= 9.5-14 kPa F4= >14 kPa

Porcentaje de grasa corporal	Continua	Masa total de tejido adiposo dividido por la masa corporal total y multiplicada por 100, medida mediante impedancia eléctrica. Pacientes entre 20-39 años: Mujeres 21-32% y hombres 8-19%. Pacientes entre 40-59 años: Mujeres 23-33% y hombres 11-21% Pacientes entre 60-79 años: Mujeres 24-35% y hombres 13-24%.	Obtenido mediante impedancia eléctrica registrado en el expediente clínico.	Porcentaje (%)
Uso de hipoglucemiantes	Nominal	Consumo de medicamentos para control glucémico: metformina, sulfonilureas, insulina, agonistas de GLP-1, inhibidores de SGLT-2, tiazolidinedionas o inhibidores de DPP-4	Obtenido mediante el expediente clínico	Dicotómica (Presente o ausente)
Uso de antihipertensivos	Nominal	Consumo de medicamentos para control de tensión arterial como: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptor de angiotensina, diuréticos tiazídicos, antagonistas de mineralocorticoides, calcio-antagonistas, beta bloqueadores, metildopa, bloqueadores alfa	Obtenido mediante el expediente clínico	Dicotómica (Presente o ausente)
Uso de hipolipemiantes	Nominal	Consumo de medicamentos para el tratamiento de dislipidemia: fibratos, estatinas	Obtenido mediante el expediente clínico	Dicotómica (Presente o ausente)

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

Folio de paciente		Fecha de captura datos	<i>dd/mm/aaaa</i>
Investigador			
Edad		Sexo	
Fecha consulta índice	<i>dd/mm/aaaa</i>	Fecha consulta seguimiento	<i>dd/mm/aaaa</i>
Medicamentos			
Diagnóstico clínico			
Variables clínicas y bioquímicas	Consulta índice	Consulta seguimiento	
Peso			
Talla			
IMC			
Circunferencia de cintura			
Consumo excesivo de alcohol	<i>Si/no</i>	<i>Si/no</i>	
Tabaquismo	<i>Si/no</i>	<i>Si/no</i>	
Tensión arterial			
Colesterol total			
HDL			
LDL			
Triglicéridos			
Glucemia			
Creatinina			
Hemoglobina glucosilada			
PCR ultrasensible			
TFG estimada			
Ácido úrico			
Grado de fibrosis hepática			
Porcentaje de grasa corporal			
Uso de hipoglucemiantes	<i>Si/no</i>	<i>Si/no</i>	
Uso de antihipertensivos	<i>Si/no</i>	<i>Si/no</i>	
Uso de hipolipemiantes	<i>Si/no</i>	<i>Si/no</i>	

Referencias

1. Yip K, Cohen RE, Pillinger MH. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(1):71-9.
2. Gutiérrez-Solis AL, Datta Banik S, Méndez-González RM. Prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(8):395-405.
3. Shahin L, Patel KM, Heydari MK, Kesselman MM. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk. *Cureus*. 2021; 13 (5): 1-8.
4. Hare JM, Johnson RJ. Uric Acid Predicts Clinical Outcomes in Heart Failure: Insights Regarding the Role of Xanthine Oxidase and Uric Acid in Disease Pathophysiology. *Circulation*. 2003;107(15):1951-3.
5. Mandal AK, Mount DB. The Molecular Physiology of Uric Acid Homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 2015;77(1):323-45.
6. Yu W, Cheng JD. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol*. 2020; 11:582680.
7. Cheng Z, Zheng T, Zhang D, Yang J, Hu X, Yin C, et al. High-level uric acid in asymptomatic hyperuricemia could be an isolated risk factor of cardio-cerebrovascular diseases: A prospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(12):3415-25.
8. Al Shanableh Y, Hussein YY, Saidwali AH, Al-Mohannadi M, Aljalham B, Nurulhoque H, et al. Prevalence of asymptomatic hyperuricemia and its association with prediabetes, dyslipidemia and subclinical inflammation markers among young healthy adults in Qatar. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):21.
9. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med*. 2020; 74:8-17.
10. Gonçalves JP, Oliveira A, Severo M, Santos AC, Lopes C. Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acid and metabolic syndrome. *Endocrine*. 2012;41(3):450-7.
11. Banik SD, Avila-Nava A, Lugo R, Chim Aké R, Gutiérrez Solis AL. Association Between Low-Grade Inflammation and Hyperuricemia in Adults With Metabolic Syndrome in Yucatán, México. *Can J Diabetes*. 2022;46(4):369-74.

12. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A, et al. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2017;69(6):1036-44.
13. Wijarnpreecha K, Panjawatanan P, Lekuthai N, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Ungprasert P. Hyperuricaemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Liver Int*. 2017;37(6):906-18.
14. Chang CC, Wu CH, Liu LK, Chou RH, Kuo CS, Huang PH, et al. Association between serum uric acid and cardiovascular risk in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Taiwan I-Lan Longitudinal Aging Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):5234.
15. Chen S, Yang H, Chen Y, Wang J, Xu L, Miao M, et al. Association between serum uric acid levels and dyslipidemia in Chinese adults: A cross-sectional study and further meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(11): e19088.
16. Kuwabara M, Borghi C, Cicero AFG, Hisatome I, Niwa K, Ohno M, et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. *Int J Cardiol*. 2018; 261:183-8.
17. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis: Risk of Incident Hypertension Associated With Hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. 2011;63(1):102-10.
18. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Hariri A, Dabbous O. Hyperuricemia in Young Adults and Risk of Insulin Resistance, Prediabetes, and Diabetes: A 15-Year Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 2012;176(2):108-16.
19. Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High Serum Uric Acid and Increased Risk of Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e56864.
20. Kawashima M, Wada K, Ohta H, Terawaki H, Aizawa Y. Association between asymptomatic hyperuricemia and new-onset chronic kidney disease in Japanese male workers: a long-term retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2011;12(1):31.
21. Li Q, Zhou Y, Dong K, Wang A, Yang X, Zhang C, et al. The Association between Serum Uric Acid Levels and the Prevalence of Vulnerable Atherosclerotic Carotid Plaque: A Cross-sectional Study. *Sci Rep*. 2015;5(1):10003.

22. Tu W, Wu J, Jian G, Lori J, Tang Y, Cheng H, et al. Asymptomatic hyperuricemia and incident stroke in elderly Chinese patients without comorbidities. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(10):1392-402.
23. Ruocco G, Palazzuoli A. Hyperuricemia in US Population with Heart Failure: Causal or Incidental Bystander? *Cardiorenal Med.* 2019;9(6):341-3.
24. Yan L, Liu Z, Zhang C. Uric Acid as a Predictor of In-Hospital Mortality in Acute Myocardial Infarction: A Meta-analysis. *Cell Biochem Biophys.* 2014;70(3):1597-601.
25. Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: Longitudinal observation of large Japanese cohort. *Atherosclerosis.* 2007;191(2):305-12.
26. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):231-7.
27. Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wirunsawanya K, Wijarnpreecha K, Ungprasert P. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(9):1031-5.