

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Medicina Humana

NIVEL DE ÁCIDO ÚRICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS
TIPO 2: UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN PACIENTES
DEL PROGRAMA DE DIABETES E HIPERTENSIÓN
DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE
DE TACNA EN EL AÑO 2019

TESIS

Presentada por:

Bach. Myriam Viviana Mendoza Japura

Para optar el Título Profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

TACNA – PERÚ

2020

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Medicina Humana

NIVEL DE ÁCIDO ÚRICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS
TIPO 2: UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN PACIENTES
DEL PROGRAMA DE DIABETES E HIPERTENSIÓN
DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE
DE TACNA EN EL AÑO 2019
TESIS

Presentada por:

BACH. MYRIAM VIVIANA MENDOZA JAPURA


Para optar el Título Profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Aprobado por: UNANIMIDAD ante el siguiente jurado



Dr. Jorge López Claros
PRESIDENTE



Dra. Cristina Llosa Rodriguez
MIEMBRO



Dr. José Revilla Urquiza
MIEMBRO



Dr. Javier Lanchipa Picoaga
ASESOR

DEDICATORIA

A Dios, por su gracia infinita, que me acompaña siempre, me sostiene, me levanta en cada tropiezo, me alienta.

A mis padres por su confianza y apoyo incondicional en este camino.

A mi hermana, Angie, por apoyarme y alegrarme en todo momento.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a mis amigos y maestros que sembraron en mí la motivación por la investigación.

Agradecer a mis docentes, que se convirtieron en un eje principal para mi formación personal y académica.

RESUMEN

Estudios previos que miden el nivel sérico del ácido úrico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 demuestran un conflicto en sus resultados, sobre todo cuando se observa cifras bajas de los niveles séricos de ácido úrico en los pacientes diabéticos. El presente estudio se realizó para observar los niveles séricos de ácido úrico en pacientes diabéticos del programa de Diabetes e Hipertensión del Hospital Hipólito Unanue de Tacna. **Objetivo:** Comparar el nivel sérico de ácido úrico en individuos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 respecto a individuos sanos. **Materiales y métodos:** 95 Pacientes diabéticos fueron tomados como casos y 84 pacientes no diabéticos fueron los controles. Edad, sexo, nivel sérico de ácido úrico, glicemia en ayuna, presión arterial (Sistólica y Diastólica) e índice de masa corporal fueron estimados en ambos grupos. **Resultados:** El nivel de ácido úrico fue menor en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es de 4,7 mg/dl mientras que en los controles es de 5,9mg/dl, el coeficiente de correlación de Pearson de las variables glicemia en ayunas y nivel sérico de ácido úrico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue -0,033, sin embargo el coeficiente de correlación de Pearson en el grupo control con las mismas variables fue de +0,105 **Conclusión:** El nivel de ácido úrico fue menor en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con respecto a los controles.

ABSTRACT

Previous studies measuring the serum level of uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus demonstrate a conflict in their results, especially when low levels of serum uric acid levels are observed in diabetic patients. The present study was conducted to observe serum uric acid levels in diabetic patients of the program of Diabetes and Hypertension of the Hipolito Unanue de Tacna Hospital.

Materials and methods: 95 Diabetic patients were taken as cases and 84 non-diabetic patients were the controls. Age, sex, serum uric acid level, fasting blood glucose, blood pressure (Systolic and Diastolic) and body mass index were estimated in both groups. **Objective:** To compare the serum uric acid level in individuals diagnosed with type 2 diabetes mellitus with respect to individuals healthy. **Results:** The level of uric acid was lower in the group of patients with type 2 diabetes mellitus is 4.7 mg / dl while in the controls it is 5.9 mg / dl, Pearson's correlation coefficient of glycemic variables fasting and serum uric acid level in patients with type 2 diabetes mellitus was -0.033, however Pearson's correlation coefficient in the control group with the same variables was 0.105 **Conclusion:** The level of uric acid was lower in the group of patients with type 2 diabetes mellitus compared to controls.

ÍNDICE

DEDICATORIA	I
AGRADECIMIENTOS.....	I
RESUMEN.....	III
ABSTRACT	IV
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	2
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA O ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	2
1.3 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN	2
1.4 OBJETIVO	3
A. OBJETIVO GENERAL:.....	3
B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
1.5 HIPÓTESIS	5
CAPÍTULO II.....	6
MARCO TEÓRICO	6
2.1 ANTECEDENTES	6
2.1.1 INTERNACIONALES.....	6
2.1.2 NACIONALES.....	10
2.2 BASES TEÓRICAS.....	10
2.2.1 DIABETES MELLITUS.....	10
2.2.2 ÁCIDO ÚRICO	15
A) METABOLISMO DEL ÁCIDO ÚRICO.....	18
B) ÁCIDO ÚRICO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	23
C) ÁCIDO ÚRICO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	26
D) ÁCIDO ÚRICO Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO.....	28

e) ÁCIDO ÚRICO Y RESISTENCIA A LA INSULINA	29
2.2.3 ÁCIDO ÚRICO Y DIABETES MELLITUS TIPO 2	31
2.2.4 HIPERURICEMIA Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL	35
CAPÍTULO III.....	42
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	42
3.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	42
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	42
3.3. CRITERIO DE INCLUSIÓN	44
3.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	44
3.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	44
3.6. TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	49
3.7. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	49
3.8. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN	49
CAPÍTULO IV	50
DE LOS RESULTADOS	50
4.1 RESULTADOS	50
4.2 DISCUSIÓN.....	66
CONCLUSIONES	71
RECOMENDACIONES	71
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73
ANEXOS	76

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un desorden metabólico caracterizado por hiperglicemia crónica por alteración del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas debido a la deficiencia absoluta o relativa de secreción de insulina. El producto final de la oxidación en el metabolismo de las purinas es el ácido úrico. El nivel del ácido úrico está determinado por el balance de su producción, reabsorción y secreción

Estudios previos han demostrado que la asociación de la hiperuricemia con la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad renal y la resistencia a la insulina

La asociación del ácido úrico y la glicemia fue descrita por primera vez en 1923, sin embargo la asociación entre el ácido úrico y diabetes mellitus tipo 2 no está completamente clara.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La asociación de la diabetes mellitus tipo 2 con los niveles de ácido úrico es aun controversial, con diversos estudios, algunos donde el nivel de ácido úrico es menor en pacientes con diabetes tipo 2 y otros tantos donde los niveles están en criterio de hiperuricemia.

1.2 Formulación del problema o enunciado del problema.

Nivel de ácido úrico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un estudio de casos y controles en una población del programa de diabetes del Hospital Hipólito Unanue de Tacna 2019.

1.3 Justificación e importancia de la Investigación

Existen estudios sobre la relación del nivel del ácido úrico y la diabetes mellitus tipo 2, muchos de ellos han empezado a considerar el nivel de ácido úrico como indicador de un desorden metabólico de los carbohidratos sin embargo los cambios en el nivel de ácido úrico no se relacionan con las concentraciones de glucosa sérica.

Varios estudios han demostrado la correlación positiva presente entre los niveles de ácido úrico y la glucosa sérica en individuos sanos y pre diabéticos, mientras tanto el nivel de ácido úrico tiende a disminuir en relación con la glucosa sérica en individuos con diabetes mellitus tipo 2. Mientras otros estudios sugieren una asociación positiva entre el nivel de ácido úrico y la diabetes mellitus tipo 2 y la glicemia. En la actualidad, en nuestra localidad es conocido el creciente número de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, asimismo de manera ectoscópica puede denotarse una población predominantemente con sobrepeso y obesidad.

Asimismo no existe en la bibliografía local, estudios en nuestra población, sobre la relación de los niveles de ácido úrico y la diabetes mellitus tipo 2, por lo que la presente investigación resulta importante y contribuyente en un problema de salud pública como lo es la diabetes mellitus tipo 2.

1.4 Objetivo

a. Objetivo General:

Determinar el nivel de ácido úrico en pacientes con diabetes mellitus Tipo 2 en pacientes del programa de diabetes e hipertensión del Hospital Hipólito Unanue de Tacna en el año 2019.

b. Objetivos específicos:

Comparar la media aritmética del nivel sérico de ácido úrico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que se atendieron en el programa de diabetes e hipertensión del Hospital Hipólito Unanue de Tacna en el año 2019 frente a sus controles.

Comparar la media de la glicemia en ayunas, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica e índice de masa corporal en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que se atendieron en el programa de diabetes e hipertensión del Hospital Hipólito Unanue de Tacna en el año 2019 frente a sus controles.

Determinar la relación que existe entre el nivel sérico de ácido úrico y la glicemia en ayunas, en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que se atendieron en el programa de diabetes e hipertensión del Hospital Hipólito Unanue de Tacna en el año 2019 y en sus controles.

1.5 Hipótesis

El nivel sérico de ácido úrico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que se atendieron en el programa de diabetes e hipertensión del Hospital Hipólito Unanue de Tacna en el año 2019 está disminuido respecto al grupo control.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

2.1.1 Internacionales

H. Nan, Y. Dong, W. Gao et al., en 2006, en su estudio Diabetes asociada con un nivel bajo de ácido úrico en suero en una población china, cuestionaron la relación entre ácido úrico y glucosa en ayunas (FPG) y las concentraciones de glucosa postprandial en sujetos no diabéticos, así como en sujetos diabéticos, y realizaron su estudio en una población china, así concluyeron que los niveles de ácido úrico disminuyeron con el aumento de los niveles de glucosa en ayunas en individuos con diabetes de reciente diagnóstico, sin embargo los niveles séricos de ácido úrico tendieron a aumentar con el aumento de los niveles de FPG en individuos no diabéticos. (1)

A. Dehghan, M. Van Hoek et al., en estudios previos, en 2008, evaluaron niveles séricos altos como factor de riesgo para diabetes mellitus tipo 2, demostraron que los sujetos con mayores niveles de ácido úrico tiene más riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Estudios más recientes han demostrado que en personas de mediana edad que el nivel de ácido úrico sérico está significativamente asociado con el riesgo de diabetes. El reconocimiento de ácido úrico sérico alto como factor de riesgo de

diabetes ha sido una cuestión de debate durante algunas décadas, desde la hiperuricemia se presume que es una consecuencia de resistencia a la insulina en lugar de su precursor. Sin embargo, hallazgos recientes sugieren que el ácido úrico podría estar relacionado con el desarrollo de diabetes. El ácido úrico ha demostrado que está asociado con estrés oxidativo y producción de tumor factor de necrosis, que están relacionados al desarrollo de diabetes. Estos hallazgos apoyan que a la elevación del ácido úrico como precursor de la diabetes tipo 2. Actualmente, la gota y los trastornos renales son las únicas consecuencias consideradas para la hiperuricemia. (2)

Kodama, Saito et al., en 2009, realizaron un meta-análisis: “Asociación entre el ácido úrico y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2”, demostraron la relación entre el nivel de ácido úrico y el riesgo de diabetes tipo 2, indicando que cada aumento de 1 mg / dl de ácido úrico, resulta en un aumento del 17% en el riesgo de diabetes tipo 2. Patológica y epidemiológicamente, se indicó que el ácido úrico elevado está correlacionada con el estilo de vida (alto consumo de alcohol en particular) y varios perfiles metabólicos (especialmente valores altos de IMC, sangre presión, glucosa plasmática en ayunas y triglicéridos, y bajos valores de colesterol HDL, que generalmente se consideran ser criterios de diagnóstico para el síndrome metabólico)

Por lo tanto, los resultados de este análisis sugieren fuertemente que ácido úrico es un predictor independiente del desarrollo de la diabetes tipo 2. (3)

En 2010, **Bhole, Woong et al.**, en su estudio “Ácido úrico y diabetes mellitus tipo 2: Un estudio prospectivo”, encontraron que los niveles más altos de ácido úrico se asoció con un riesgo

creciente de desarrollar diabetes tipo 2. Específicamente, por cada aumento de mg/dL en nivel de ácido úrico en suero, el riesgo de diabetes tipo 2 aumentó en un 20%. Estas asociaciones persistieron en ambos sexos. En general, estos hallazgos proporcionan evidencia prospectiva de que los individuos con mayor contenido de ácido úrico en suero, incluidos los adultos más jóvenes, están en un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 independiente de otros factores de riesgo conocidos. (4)

Causevic, Semiz et al., en 2010, en “Relevancia del ácido úrico en la progresión de la diabetes”, mostraron que los niveles séricos de ácido úrico aumentaron en pacientes con diabetes tipo 2 y este fenómeno parecía ser más profundo en pacientes diabéticos masculinos. Dado que, hasta donde sabemos, este es uno de los primeros estudios que abordan el papel de la hiperuricemia en la progresión de la diabetes, se debe poner más énfasis en este factor de riesgo para el desarrollo metabólico y enfermedad cardiovascular. (5)

Sudhindra Rao, Bino John Sahayo, en 2012, estudiaron los niveles de ácido arico en pacientes diabéticos y pre diabéticos, encontrando que el nivel de ácido úrico en suero fue más alto en pre-diabetes que en los controles y más bajo en diabetes mellitus que en pre-diabetes.

El ácido úrico puede servir como un biomarcador potencial de deterioro del metabolismo de la glucosa. Los pre-diabéticos pueden tener un mayor riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con el ácido úrico como la gota y la nefropatía. (6)

Neki y Himanshu et al., en el año 2015, en un estudio para asociar la progresión de la diabetes y el nivel de ácido úrico, reveló que los niveles de ácido úrico sérico tienen una correlación positiva lineal con la cantidad de proteinuria, se puede sospechar nefropatía diabética al aumentar los niveles de ácido úrico en suero y se observa que el nivel de ácido úrico en suero se correlaciona bien con proteinuria, urea y creatinina en sangre. (7)

T. Murali & N. Karthik, en el año 2016, en su investigación “Un estudio sobre los niveles séricos de ácido úrico en la diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con factores de riesgo cardiovascular”, encontraron que los niveles séricos de ácido úrico fueron significativamente elevados en la población diabética. Se observó una correlación positiva significativa entre los niveles séricos de ácido úrico y el índice de masa corporal, asimismo los niveles séricos de ácido úrico aumentaron al aumentar la duración de la diabetes (8)

Satishkumar Modi and Nita Sahi, en 2018, en su revisión “Niveles de ácido úrico en Diabetes Mellitus tipo 2”, mostraron la disminución en la concentración de ácido úrico de la diabetes mellitus tipo 2 sin ninguna complicación a razón, probable, del efecto uricosúrico de la glucosa sobre el ácido úrico, que se demuestra por el aumento de la concentración de ácido úrico en orina de 24 horas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. (9)

T. Haque, S. Rahman et al., en su trabajo realizado en 2019, titulado “Valoración de la relación entre los niveles séricos de ácido úrico y glucosa en individuos sanos, pre diabéticos y diabéticos” participaron 310 pacientes de los cuales 215 eran hombres y 95 fueron mujeres. Encontraron que los niveles séricos

de ácido úrico en pacientes pre diabéticos y diabéticos tuvieron una media de 338.2 ± 101.6 y 290.9 ± 98.2 $\mu\text{mol/L}$ respectivamente, más bajo el grupo control (369.5 ± 110.9 $\mu\text{mol/L}$), por lo que se observó una tendencia decreciente en pacientes pre diabéticos y diabéticos. Este hallazgo apoyaría la hipótesis de que el nivel sérico de ácido úrico podría estar involucrado en las primeras etapas del metabolismo desequilibrado que conduce a prediabetes. Entonces, el nivel sérico de ácido úrico podría ser un determinante en el metabolismo alterado de la glucosa pero no es un predictor potencial de diabetes en la población de Banglades. (10)

2.1.2 Nacionales

J. Allauca, en 2009, en su estudio Prevalencia de síndrome metabólico y asociación con niveles séricos de ácido úrico en una población limeña, concluyó que los niveles de ácido úrico sérico mostraron diferencia por sexo, siendo más elevada la concentración de ácido úrico en el sexo femenino concluyendo que estas poblaciones mantienen niveles estadísticamente diferentes. (11)

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Diabetes Mellitus

Concepto: De acuerdo con la American Diabetes Association (ADA), la Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad que incluye a un amplio y heterogéneo grupo de alteraciones de

diversa etiología que afectan al metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas y cuyo nexo común es la presencia de hiperglicemia crónica que se produce como defecto de la secreción de insulina, en su acción o en ambos. (12)

Clasificación: La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales:

- Diabetes tipo 1 (debido a la destrucción autoinmune de células β , que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina).
- Diabetes tipo 2 (debido a una pérdida progresiva de secreción de insulina de células β con frecuencia en el contexto de resistencia a la insulina).
- Diabetes mellitus gestacional (DMG) (diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no fue claramente diabética antes de la gestación).
- Tipos específicos de diabetes debido a otras causas, por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica. (12)

Diabetes tipo II: La diabetes tipo 2, anteriormente conocida como "diabetes no insulino dependiente" o "diabetes de inicio en la edad adulta", es la forma predominante de diabetes en todo el mundo, representa el 90-95% de toda la diabetes, y supone el 90% de los casos. Esta forma abarca individuos que tienen una deficiencia relativa (en lugar de absoluta) de insulina y tienen resistencia periférica a la insulina. Al menos inicialmente, y a menudo durante toda su vida, estas personas pueden no necesitar tratamiento con insulina para sobrevivir. (13)

El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres con DMG previa, en personas con hipertensión o dislipidemia y en ciertos subgrupos raciales / étnicos (afroamericanos, indios americanos, hispanos / latinos y asiáticos). A menudo se asocia con una fuerte predisposición genética, más que la diabetes tipo 1. Sin embargo, la genética de la diabetes tipo 2 es poco conocida. En adultos sin factores de riesgo tradicionales para diabetes tipo 2 y / o menor edad, considere la realización de pruebas de anticuerpos para la diabetes tipo 1. (13)

Diagnóstico: La diabetes puede diagnosticarse en función de criterios de glucosa en plasma, ya sea el valor de la glucosa en plasma en ayuno (FPG) o el valor de glucosa en plasma a las 2h (PG de 2 h) durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (OGTT), o criterios de hemoglobina glicosilada (A1C). (12)

Generalmente, FPG, PG de 2 h después de 75 g de glucosa (OGTT) y A1C son igualmente apropiados para pruebas de diagnóstico. Se debería notar que las pruebas no necesariamente detectan diabetes en los mismos individuos. La eficacia de las intervenciones para la prevención primaria de diabetes tipo 2 se ha demostrado principalmente entre individuos quienes han alterado la glucosa tolerancia (IGT) con o sin elevación glucosa en ayunas, no para personas con glucosa en ayunas deteriorada aislada (IFG) o para aquellos con prediabetes definida por Criterios de hemoglobina glicosilada (A1C). (12)

Se pueden usar las mismas pruebas para evaluar para y diagnosticar diabetes y para detectar individuos con prediabetes. La diabetes puede identificarse en cualquier lugar a lo largo del espectro de escenarios clínicos: en apariencia individuos de bajo riesgo que pasan a hacerse pruebas de glucosa, en individuos probados basado en la evaluación del riesgo de diabetes, y en pacientes sintomáticos. La glucosa en ayunas y la glucosa en plasma de 2 horas pueden usarse para diagnosticar diabetes. La concordancia entre las pruebas de FPG y el PG de 2 h son imperfectas, como lo es la concordancia entre A1C y cualquier prueba de glucosa. En comparación con el corte FPG y A1C puntos, el valor PG de 2 h diagnostica más personas con prediabetes y diabetes. (12)

Criterios para el diagnóstico de diabetes
Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas*
ó
Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL durante una prueba de tolerancia a la glucosa. La prueba deberá ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa disuelta en agua*
ó
Hemoglobina glicosilada (A1C) $\geq 6.5\%$. Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a los estándares A1C del DCCT*
ó
Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar ≥ 200 mg/dL

* En ausencia de hiperglicemia inequívoca, el diagnóstico requiere una cifra diagnóstica con cualquiera de estos test y ha de confirmarse mediante una segunda determinación preferentemente con el mismo test.

Tomado de: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. ADA

Fisiopatología DM tipo II: Hay varias causas de diabetes tipo 2. Aunque las etiologías específicas no se conocen, la destrucción autoinmune de las células β no ocurre y los pacientes no tienen ninguna de las otras causas conocidas de diabetes. La mayoría, pero no todos, los pacientes con diabetes tipo 2 tienen sobrepeso u obesidad. El exceso de peso en sí mismo causa cierto grado de resistencia a la insulina. La secreción de insulina es defectuosa en estos pacientes e insuficiente para compensar la resistencia a la insulina. (13)

La patogenia de la DM2 es compleja y consiste en una interacción de factores genéticos y medioambientales. Estos factores afectan la inflamación, la autoinmunidad y el estrés metabólico. Estos estados afectan la masa y / o función de las células β de forma tal que los niveles de insulina son finalmente incapaces de responder suficientemente a las demandas de insulina, lo que lleva a niveles de hiperglucemia suficientes para diagnosticar la diabetes. (13)

Se ha comprobado que varios factores medioambientales tienen un papel importante en la aparición de la enfermedad, en especial el consumo excesivo de calorías que provoca obesidad y un estilo de vida sedentario. En algunos casos, los factores de riesgo genéticos y ambientales y las interacciones genético-ambientales pueden afectar directamente la masa y / o función de las células β . La presentación clínica es heterogénea, con un intervalo amplio de edad al inicio, grado de hiperglucemia y grado de obesidad. (13)

Desde la perspectiva fisiopatológica, todas las personas con DM2 presentan tres anomalías fundamentales: Resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, sobre todo el músculo y la grasa, pero también el hígado; secreción anómala de insulina, principalmente en respuesta al estímulo de glucosa; aumento de la producción hepática de glucosa; Lipólisis acelerada en las células grasas, carencia y resistencia a la hormona incretina; hiperglucagonemia, aumento de la reabsorción tubular renal e implicación del sistema nervioso central (SNC) en la regulación metabólica. (13)

Independientemente de la fisiopatología de la diabetes, los niveles crónicos de glucosa en sangre se asocian con complicaciones microvasculares y macrovasculares que aumentan la morbilidad y la mortalidad de las personas con diabetes. (13)

Finalmente, lo que precipita el inicio de la DM2 es la incapacidad de las células β pancreáticas para adaptarse a la disminución de la sensibilidad a la insulina que se produce a lo largo de la vida. Los factores que con más frecuencia obligan a aumentar la secreción por las células β pancreáticas son pubertad, embarazo, estilo de vida sedentario y una alimentación excesiva que produce ganancia de peso. La predisposición genética subyacente puede ser un factor crucial para determinar la frecuencia con la que se produce el fracaso de las células β . (13)

2.2.2 Ácido úrico

El ácido úrico (AU) es el producto final del catabolismo de las purinas, bases nitrogenadas constituyentes de los ácidos

nucleicos (14). La producción endógena de AU se da principalmente en el hígado, los intestinos y otros tejidos como los músculos, los riñones y el endotelio vascular. A pH fisiológico el ácido úrico es un ácido débil con una pKa de 5.8 y existe mayormente como urato (99%), la sal del ácido úrico. (15)

La solubilidad del ácido urico en agua es baja y la concentración de este metabolito en sangre es cercana a su límite de solubilidad (6.8 mg/dl). Cuando el nivel de AU es mayor de 6.8 mg/dl se forman cristales de urato monosódico. Los sitios de predilección para la formación de los cristales son las regiones periféricas del cuerpo (por ejemplo, las articulaciones de las extremidades) donde la temperatura es menor. El riñón excreta dos terceras partes del total de AU producido diariamente y el resto es metabolizado por la flora intestinal y excretado por las heces. El intervalo de referencia normal del AU en sangre es 1.5 a 6.0 mg/dl en mujeres y 2.5 a 7.0 en hombres. Un valor superior a 6.8 mg/dl a pH neutro se define como hiperuricemia. (15)

Queda claro su consideración como un marcador de riesgo asociado a enfermedades cardiovasculares y renales (especialmente para pacientes con hipertensión, diabetes y paro cardíaco). Asimismo, diversos estudios epidemiológicos han demostrado la relación del ácido úrico como un importante marcador de riesgo en el desarrollo de la enfermedad coronaria cardíaca, cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca e hipertensión; especialmente cuando estos pacientes se comparan con aquellos que se encuentran con niveles de ácido úrico sérico dentro del tercio inferior del rango fisiológico normal. (16)

Los estudios que relacionan los niveles de ácido úrico con factores de riesgo cardiovascular datan desde hace más de 100 años; sin embargo, en 1951 se confirmó por primera vez la relación de la hiperuricemia con las enfermedades cardiovasculares, al demostrarse un aumento en los niveles de ácido úrico (5.13 ± 0.11) en pacientes con enfermedad coronaria cardíaca, respecto a personas sanas ($4.64 \text{ mg/dL} \pm 0.06$). El interés inicial de la relación entre el ácido úrico sérico y las enfermedades cardiovasculares fue confirmado con los estudios de Kannel et al. en 1967, en esta publicación se demostró una asociación muy definida del ácido úrico sérico elevado con la prevalencia de enfermedades coronarias cardíacas, proponiéndose que los sujetos del estudio con evidencias de un inadecuado metabolismo de los carbohidratos o de algún desorden del metabolismo purínico, pueden ser considerados como propensos a una aterogénesis acelerada. A pesar de los numerosos estudios que sustentaban la relación del ácido úrico con las ECV, fue todavía en 1993, con la publicación de Reaven GM y Zavaroni I et al., que se sugirió por primera vez que la hiperuricemia debiera ser añadida al grupo de anomalías hemodinámicas asociadas con la resistencia a la insulina (y/o hipoinsulinemia) del Síndrome Metabólico (en ese entonces Síndrome X). Durante los últimos años, las investigaciones (inicialmente de tipo epidemiológico) se han redireccionado hacia el mecanismo potencial por el cual el ácido úrico pueda tener efectos directos o indirectos en el sistema cardiovascular. Sin embargo, ha sido muy difícil identificar el rol específico de la hiperuricemia debido a su estrecha relación con los principales factores de riesgo cardiovascular como: hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia y obesidad. Asimismo, debido a su capacidad antioxidante-prooxidante, no ha quedado claro si su efecto es protector o perjudicial. (17)

a) **Metabolismo del ácido úrico**

El ácido úrico es generado en el hígado a partir de la descomposición de la dieta y nucleótidos de purina sintetizados endógenamente. La ingesta dietética, incluyendo productos ricos en purina, glucosa y fructosa, constituye el grupo de producción exógena de ácido úrico. La asociación sugerida entre la ingestión de fructosa y los niveles elevados de ácido úrico es de particular interés. Tras el consumo de fructosa, se absorbe y fosforila resultando en un agotamiento de adenosina trifosfato y aumento de adenosin monofosfato, que conduce al aumento de los niveles de ácido úrico. Sin embargo, algunos ensayos atribuyeron esta asociación al estado hipercalórico en lugar de la fructosa en particular. (18)

El ácido úrico (forma molecular) es un ácido débil (pK_a 5,8) que se encuentra esencialmente en forma ionizada (urato) a pH fisiológico. El ácido úrico es el producto final de la vía metabólica de las purinas, tanto endógenas como exógenas. La adenina y la guanina son elementos esenciales para la síntesis del ácido nucleico cuando se convierten en ribonucleósidos y rionucleótidos, precursores del ácido ribonucleico (ARN), del ácido desoxirribonucleico (ADN) y de la adenosina monofosfato (AMP) cíclico. (19)

La vía metabólica se resume en la Figura 1 y muestra que:

La contribución a la reserva miscible del ácido úrico (600-1.600 mg) procede de la ingestión de purinas de origen

alimentario exógeno (alrededor de un tercio, unos 125 mg/día), del catabolismo de los ácidos nucleicos celulares (75 mg/día) y de la adenosina trifosfato (ATP), así como del exceso de síntesis endógena (alrededor de dos tercios, unos 400 mg/día) de los nucleótidos púricos en el proceso de biosíntesis de novo en dos tiempos, que consume energía (6 moles de ATP por cada mol de inosina monofosfato [IMP] producido). Las enzimas clave son la fosforribosilpirofosfato (PRPP) sintetasa (cuya hiperactividad es un trastorno del metabolismo de la purina ligado al X que se asocia a hiperuricemia e hiperuraturia, gota y urolitiasis que pueden comenzar al principio de la edad adulta en su forma moderada) y la PRPP amidotransferasa. (19)

La biosíntesis de los ribonucleótidos púricos según la vía de reciclado o de ahorro puede realizarse en un solo tiempo (ahorro de energía) gracias a dos enzimas: la adenina fosforribosiltransferasa (APRT), que convierte la adenina en AMP (el déficit de APRT es una enfermedad rara autosómica recesiva, que causa urolitiasis y nefropatía cristalina) , y la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT), que convierte la hipoxantina y la guanina, respectivamente, en IMP y guanosina monofosfato (GMP); los déficits total de HGPRT en el síndrome de Lesch-Nyhan y parcial en el síndrome de Kelley-Seegmiller se asocian a hiperuricemia y gota. Esta vía de reciclado es eficaz (recuperación del 90% de las purinas libres. (19)

La xantina oxidasa desempeña un papel clave en esta vía metabólica. Es responsable de la conversión de la xantina en ácido úrico; el gen que codifica la urato oxidasa (o uricasa),

enzima capaz de catalizar el ácido úrico en alantoína, existe en la especie humana, pero no es funcional. Su función se ha perdido en las primeras etapas de la evolución de los primates por razones desconocidas, aparte de las especulaciones sobre los beneficios de esta pérdida de la uricasa: papel antioxidante (pero el ácido úrico también tiene un papel prooxidante), disminución de la incidencia de cáncer (pero el ácido úrico influiría sobre el crecimiento celular en el cáncer de próstata), formación de complejos con el hierro circulante e inhibición de la oxidación catalizada por el hierro, capacidad de supervivencia en caso de déficit de aporte de sal. (19)

Existen dos vías de eliminación del ácido úrico, Figura 2, la vía renal es responsable de alrededor de dos tercios de la eliminación. La filtración glomerular del ácido úrico es casi completa, seguida de la reabsorción de más del 80% de la cantidad filtrada gracias a procesos de reabsorción y de secreción, principalmente en el túbulo proximal (la uraturia o uricosuria de 24 h es normalmente inferior a 700 mg/4.200 μmol). Por tanto, existe un predominio neto de la reabsorción del urato filtrado, que se traduce en una excreción fraccional en la orina final de alrededor del 10%. El resto de la eliminación de ácido úrico se realiza por vía intestinal (degradación del ácido úrico en alantoína por las bacterias: 30%, alrededor de 100-150 mg/día). (19)

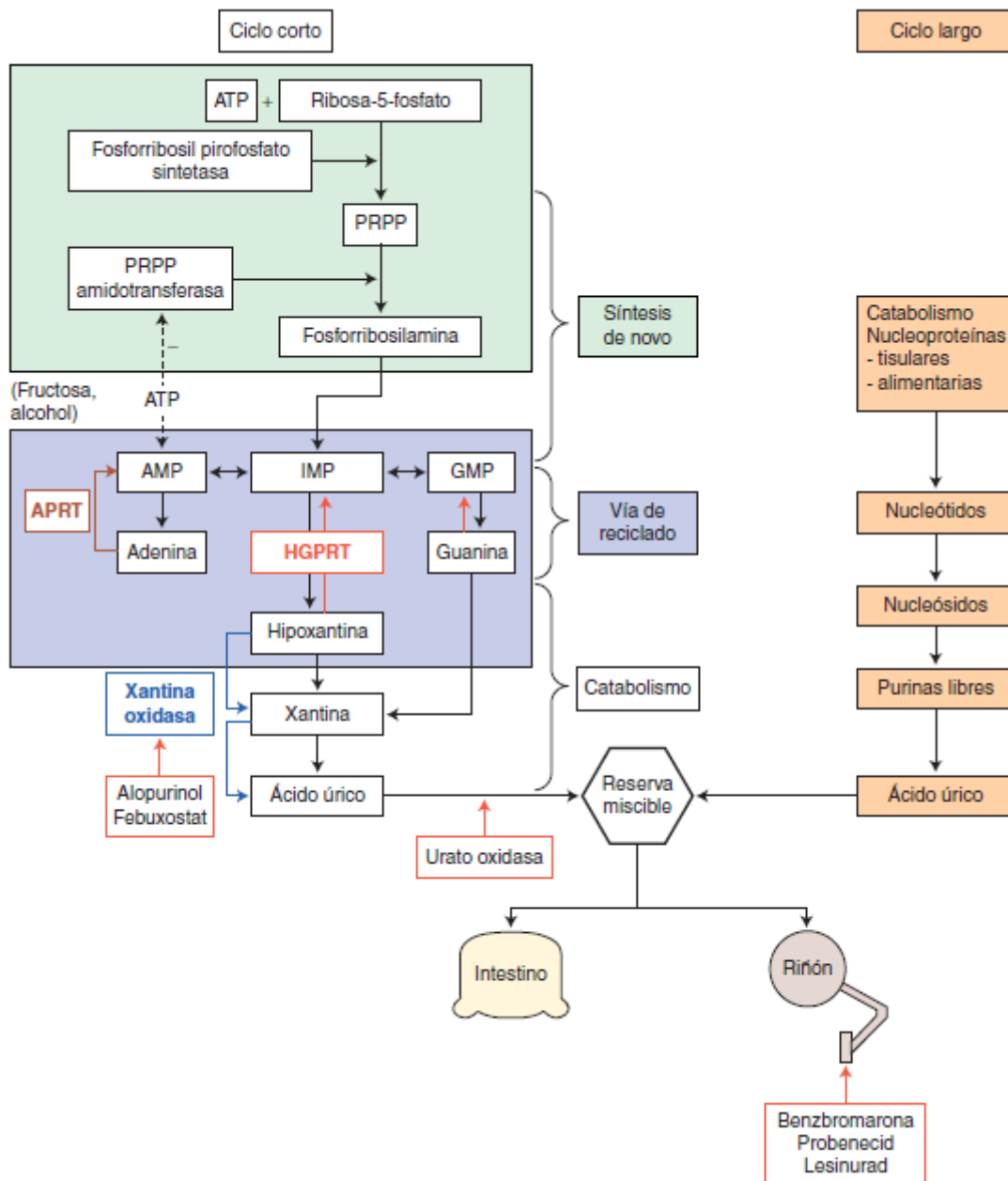


Figura 1. Metabolismo del ácido úrico.

Tomado de G. Chalès, G. Coiffier et al. Gota. 2017

El transportador de ácido úrico 1 (URAT1, uric acid transporter 1), codificado por el gen SLC22A12 (cuya pérdida de función provoca una hipouricemia renal) es esencial para la reabsorción tubular proximal del urato (Figura 2), que se

inhibe por los uricosúricos (probenecid, benzbromarona, fenofibrato y losartán), intercambiando el urato con aniones (en particular el ácido nicotínico, metabolito de la pirazinamida). (20)

También existen varios cotransportadores de intercambio que intervienen en la reabsorción tubular proximal: transportador de aniones orgánicos 4 (organic anion transporter [OAT] 4) (SLC22A13) y OAT10 (SLC22A13), cotransportadores de ion sodio/aniones del tipo del miembro 8 de la familia 5 de transportadores de solutos (SLC5A8, solute, carrier family-5 member-8) y SLC5A12, que permiten la eliminación de otro anión (lactatos, nicotinos, pirazinoatos, b-hidroxibutiratos y acetoacetatos) durante la reabsorción de una molécula de urato. De este modo, el ácido úrico entra en la célula en intercambio por un monocarboxilato mediante URAT1 y en intercambio por un dicarboxilato mediante OAT4. (20)

El paso hacia la sangre en la parte basolateral de las células del túbulo proximal se realiza casi exclusivamente por el transportador de glucosa 9 (GLUT9, glucose transporter 9) codificado por SLC2A9 (cuya pérdida de función provoca una hipouricemia), molécula descrita inicialmente como transportador de glucosa y de fructosa. (21) (22)

Por último, la secreción (Figura. 2) a la luz tubular (membrana apical) se realiza principalmente por las moléculas proteína 4 de multiresistencia a fármacos (MRP4, multidrug resistance protein 4), casete de unión a ATP (ABCG2, ATP-binding cassette), transportador de fosfato dependiente de sodio (NPT1, sodium-dependent phosphate transporter)

(SLC17A1) y/o NPT4 (SLC17A3), mientras que en la membrana basolateral, el ácido úrico entra en la célula en intercambio con el α -cetoglutarato, mediado por OAT1 y OAT3, o en intercambio con aniones desconocidos a través de OAT2. (19) (22)

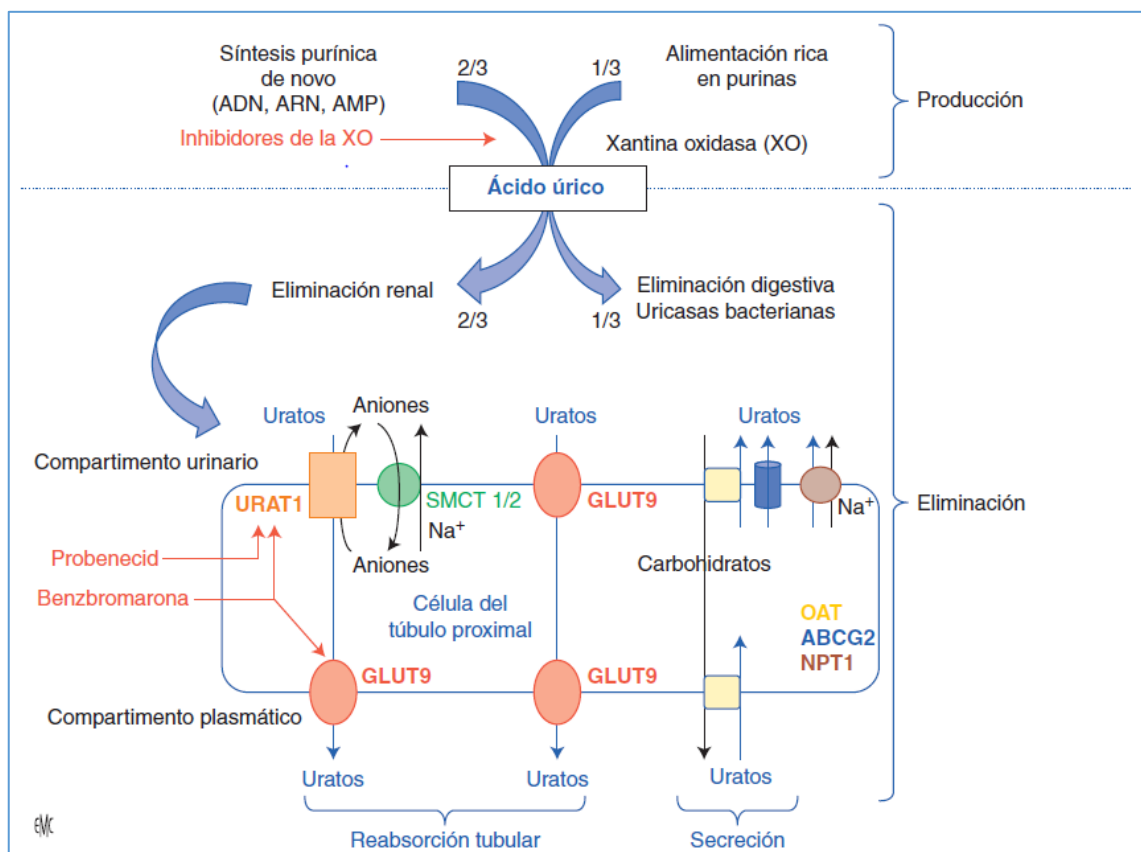


Figura 2. Producción y eliminación del ácido úrico.

Tomado de Ibrahim Mortada. Hyperuricemia, Type 2 Diabetes Mellitus, and Hypertension an Emerging Association.

b) Ácido úrico e hipertensión arterial

Desde el siglo XIX se ha identificado una potencial relación entre ácido úrico y HTA. Determinar si la elevación del ácido úrico era expresión de un incipiente deterioro de la

función renal o si, por el contrario, niveles elevados de ácido úrico podían conducir al desarrollo de la HTA ha sido siempre una cuestión controvertida. (18)

En la actualidad existe evidencia que vincula niveles elevados de ácido úrico con el desarrollo de HTA. La observación de que la hiperuricemia precede a la aparición de la HTA indica que puede desempeñar un potencial papel patogénico y que no es simplemente uno de los efectos de la hipertensión. (16)

En adolescentes todavía es más significativa la asociación entre la presencia de ácido úrico elevado y la aparición de HTA esencial. El hecho de que el ácido úrico no aparezca elevado en individuos con HTA secundaria reduce la probabilidad de que la hiperuricemia sea consecuencia de la HTA. Y por otro lado disponemos de algunos estudios de intervención, bien es cierto que con muestras reducidas, en los que se comprueba que la administración de alopurinol a adolescentes hipertensos se traduce en reducciones significativas de la presión arterial. (18)

Recientemente, en una excelente revisión, se proponía los mecanismos patogénicos que podrían estar involucrados en el desarrollo de la HTA en presencia de hiperuricemia. Este modelo propone que se pueden alcanzar niveles elevados de ácido úrico a través de distintas vías. No solo las dietas ricas en purinas sino también la ingesta excesiva de fructosa pueden producir hiperuricemia. Pero además de los factores dietéticos sabemos que el bajo peso al nacer aumenta el riesgo de HTA y obesidad en fases posteriores

de la vida. Entre los mecanismos que se han propuesto para esta relación entre bajo peso neonatal e hipertensión se encuentra la reducción congénita en el número de nefronas. (18)

Estudios sugieren que el incremento de ácido úrico tendría efectos tanto a nivel renal como endotelial. En el riñón la hiperuricemia crónica podría estimular el sistema renina angiotensina e inhibir la liberación de óxido nítrico, favorecería los fenómenos de inflamación y fibrosis intersticial y pondría en marcha una enfermedad renal microvascular con histología superponible a la arterioesclerosis descrita clásicamente en la HTA esencial. A nivel endotelial el ácido úrico produciría disminución de los niveles de óxido nítrico e incremento en las especies reactivas de oxígeno promoviendo la inflamación vascular y la proliferación de células de músculo liso vascular. La consecuencia de todo ello sería la aparición de HTA que en un primer momento estaría mediada por mecanismos vasoactivos, fundamentalmente de vasoconstricción renal, pero que posteriormente y como consecuencia de la persistencia de esa vasoconstricción renal y del proceso de arterioesclerosis por esta favorecido, acabaría por convertirse en una hipertensión sensible a la sal cuyo curso evolutivo se haría independiente de la corrección de la hiperuricemia. (20)

La hiperuricemia se ha asociado, en grandes estudios poblacionales, a aparición posterior de hipertensión. Así, se manifiesta que según se eleva el nivel de ácido úrico basal aumenta el riesgo de desarrollo futuro de HTA. También, con

la base en otros estudios se observan que el nivel de ácido úrico en sangre predice la aparición de HTA. También hay estudios que analizan la posible relación del ácido úrico con comorbilidad cardiovascular, como en estudios donde el ácido úrico se asocia a mayor riesgo de infartos coronarios y accidentes cerebrovasculares de origen isquémico. Sin embargo, no todos los estudios consiguen resultados similares. (18) (20)

En relación con la aparición de nuevos factores de riesgo cardiovascular, en pacientes con HTA e hipertrofia de ventrículo izquierdo, según aumenta el nivel de uricemia (distribuido por cuartiles) se incrementa el riesgo de aparición de diabetes mellitus. (18) (16)

El daño específico a nivel renal se ha analizado, comprobándose que los pacientes que conjuntamente tienen síndrome metabólico e hiperuricemia presentan microalbuminuria en un porcentaje muy superior al de ambos factores de riesgo por separado, en pacientes con HTA diagnosticada, la hiperuricemia se asocia con daño renal. (17)

c) Ácido úrico y enfermedad renal crónica

La hiperuricemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con enfermedad renal crónica y puede ser la consecuencia directa del descenso en el aclaramiento renal. Sin embargo existe creciente evidencia que vincula los

niveles elevados de ácido úrico con la aparición o empeoramiento de la enfermedad renal. (23) (25)

Existen evidencias tanto desde el punto de vista clínico como experimental que relacionan los niveles aumentados de ácido úrico y la enfermedad renal crónica. Los modelos experimentales en ratas han puesto de manifiesto que la hiperuricemia produce en el riñón alteraciones similares a la nefropatía gotosa clásica excepto por la ausencia de microcristales de urato intrarrenales. Las lesiones que se producen de forma habitual comprenden glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial y arterioloesclerosis. (24)

Desde el punto de vista clínico sabemos hace tiempo que la hiperuricosuria marcada puede ser causa de fallo renal agudo, como se ve en pacientes con el síndrome de lisis tumoral. En relación con la enfermedad renal crónica disponemos de estudios epidemiológicos que han demostrado que el ácido úrico es un factor de riesgo independiente del deterioro del filtrado glomerular en la población general. (23)

En estudios demostraron que el nivel sérico de ácido úrico predecía la aparición de enfermedad renal terminal. Otro trabajo identificó la hipertensión sistólica, la hiperuricemia (definida en este estudio por niveles de ácido úrico > 6,3 mg/dL) y el índice de masa corporal superior a 24,9 kg/m² como determinantes del desarrollo de enfermedad renal crónica. Incluso en un grupo de riesgo elevado para el desarrollo de la enfermedad renal como son los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se ha

demostrado la relación entre niveles de ácido úrico y el riesgo de pérdida precoz de filtrado glomerular de forma independiente a la aparición de microalbuminuria. (24) (25)

Recientemente se ha demostrado que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sin proteinuria franca, la presencia de hiperuricemia duplica el riesgo de desarrollar insuficiencia renal y que esta asociación se mantiene después de ajustar por distintos factores de riesgo cardiovascular o de daño renal. (20) (23)

Sin embargo, cuando analizamos sujetos con enfermedad renal crónica establecida, el nivel de ácido úrico pierde su capacidad de predecir la progresión de la enfermedad renal. Se ha sugerido que en presencia de enfermedad estructural establecida, las lesiones microvasculares y glomerulares están ya desarrolladas y dirigen la evolución de la enfermedad de forma independiente de otros factores como el ácido úrico. (20)

d) Ácido úrico y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

La asociación clínica entre diabetes y obesidad con hiperuricemia y gota es conocida desde hace mucho tiempo. Tradicionalmente se ha explicado la presencia de la hiperuricemia en el síndrome metabólico como resultado de la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo consecuente. (14)

La insulina reduce la excreción renal de ácido úrico, lo que ha llevado a suponer que la hiperuricemia es un epifenómeno del síndrome metabólico. Sin embargo encontramos en la literatura pruebas de que la hiperuricemia antecede a la aparición del síndrome metabólico o la diabetes y que puede ser un marcador del riesgo de estas. Un estudio realizado sobre la base de datos del NHANES III establecía que la prevalencia de síndrome metabólico crecía en relación directa con los niveles séricos de ácido úrico incluso después de ajustar por sexo, edad, ingesta de alcohol, índice de masa corporal y diabetes. Era especialmente interesante comprobar cómo en sujetos no obesos la prevalencia se incrementaba. (3)

Si bien la gota y la litiasis renal son las principales enfermedades causadas por la hiperuricemia, se ha demostrado que el incremento en las concentraciones séricas de ácido úrico se asocia con las distintas anormalidades que definen la entidad que se ha convenido en denominar síndrome metabólico (obesidad abdominal, elevación de la presión arterial, hiperglucemia, dislipidemia aterógena). (14)

e) Ácido úrico y resistencia a la insulina

Tradicionalmente se ha considerado que la agregación de la hiperuricemia con el síndrome metabólico se explica por la bien demostrada correlación entre la concentración de ácido úrico y la resistencia a la insulina. Según esta teoría, la hiperinsulinemia asociada a la resistencia a la insulina sería la causa de la hiperuricemia, ya que la insulina

promueve la reabsorción de ácido úrico en el túbulo renal y reduce su eliminación urinaria. (26)

En estudios prospectivos más recientes, sin embargo, se ha observado que los individuos con hiperuricemia presentan un incremento del riesgo de presentar hipertensión arterial, síndrome metabólico y diabetes mellitus de nueva aparición, esto sugiere que, lejos de ser una mera secuela de la resistencia a la insulina, la hiperuricemia podría jugar un papel en su patogenia o, alternativamente, en la de los distintos trastornos agregados a ella. (14)

La insulina, la proinsulina y la amilina, tanto individual como sinérgicamente, activan el sistema Renina-Angiotensina II-Aldosterona (SRAA), con el subsecuente incremento de Angiotensina II (Ang II). La Angiotensina II es el inductor endógeno más potente de la NAD(P)H oxidasa, la cual aumenta la NAD(P)H, produciéndose un incremento de las especies reactivas de oxígeno (EROs) y del anión superóxido (O₂), en la íntima arterial. Por otro lado, dentro de los múltiples efectos de la hiperinsulinemia se encuentra la retención (por reabsorción a nivel del túbulo renal) de sodio, potasio, agua y urato, lo cual produce un incremento de niveles de ácido úrico sérico. (26) (27)

Aunque la obesidad es un factor de riesgo cardiovascular epidemiológicamente Comprobado y aceptado, no hay estudios que puedan explicar su relación con los niveles séricos de ácido úrico. Debido diversos estudios que relacionan los niveles de hiperuricemia con los

estados de obesidad, algunos investigadores han propuesto e intentado comprobar el rol de la leptina como posible regulador de los niveles séricos de ácido úrico; encontrándose resultados tanto positivos como desalentadores. Por lo tanto, todavía se considera que no existen los suficientes datos para poder aceptar ni rechazar que exista algún mecanismo molecular que asocie estos factores. (27)

2.2.3 Ácido úrico y diabetes mellitus tipo 2

Se considera que la hiperuricemia precede a la gota, pero también ha sido asociado con un mayor riesgo de otras enfermedades, como la renal y enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. El ácido úrico puede promover la resistencia a la insulina al inhibir las funciones endoteliales. (3) (5)

Sin embargo, sigue siendo una cuestión de debatir si el ácido úrico es un marcador de riesgo o un riesgo independiente factor de diabetes. Las concentraciones de ácido úrico están muy relacionada con otros factores de riesgo de diabetes, como el consumo de alcohol y componentes del síndrome metabólico, lo que lo hace difícil concluir un efecto independiente del ácido úrico. El papel de la dieta no se ha tenido en cuenta, excepto para el alcohol en algunos estudios. El consumo de alcohol puede aumentar concentraciones de ácido úrico y ajuste por consumo de alcohol asociaciones generalmente atenuadas de ácido úrico con diabetes, aunque la asociación directa se mantuvo presente. Otros factores dietéticos que pueden aumentar las concentraciones de ácido úrico son alimentos ricos en purinas (carne, mariscos,

legumbres y una selección de verduras). Estos factores dietéticos se han relacionado previamente con el riesgo de diabetes y por lo tanto podría confundir la asociación de ácido úrico con diabetes. (4)

En un subanálisis del estudio LIFE comprueban que, en pacientes con HTA e hipertrofia de ventrículo izquierdo, los incrementos progresivos en los niveles de ácido úrico en plasma se traducen en aumento paralelo del riesgo de aparición de DM. (2)
(6)

Las evidencias más sólidas del papel del ácido úrico en el desarrollo del síndrome metabólico las obtenemos en los modelos experimentales. Es sabido que la dieta rica en fructosa promueve la aparición de hiperuricemia y síndrome metabólico. Se ha podido establecer un potencial vínculo patogénico entre ácido úrico y síndrome metabólico además de demostrar que la corrección de la hiperuricemia es capaz de prevenir o revertir las características del síndrome metabólico. (1)

Cuando nos referimos a la DM establecida los resultados son, sin embargo, dispares. Mientras algunos estudios establecen que los sujetos cuyos niveles de ácido úrico se encuentran en el cuartil superior de la distribución están expuestos a un incremento significativo del riesgo de nueva aparición de DM2, al compararlos con sujetos con ácido úrico en el cuartil inferior, en otros los resultados son más controvertidos, al demostrar el ácido úrico capacidad de predecir la aparición de DM2 solo en mujeres, pero no en hombres, y únicamente cuando los niveles de ácido úrico se encuentran por encima de los 7,0 mg/dL. (1) (6)

Se ha sugerido que el nivel sérico de ácido úrico puede estar asociado con riesgo de tipo 2 diabetes. Biológicamente, ácido úrico (UA) juega un papel importante en el empeoramiento de resistencia a la insulina en modelos animales al inhibir la biodisponibilidad del óxido nítrico, que es esencial para la estimulación con insulina absorción de glucosa. Sin embargo, hiperinsulinemia como consecuencia de la resistencia a la insulina provoca un aumento en la concentración de ácido úrico sérico reduciendo tanto la secreción renal de ácido úrico y sustratos acumulados para producción ácido úrico. Por lo tanto, permanece controvertido si el ácido úrico sérico es independiente del desarrollo de diabetes tipo 2. (3)

Otros estudios han descrito que sujetos con mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen concentraciones plasmáticas elevadas de ácido úrico y esta asociación podría estar mediada por el alto estrés oxidativo que presentan estos sujetos. (1)

También está descrito que el estrés oxidativo causa las complicaciones presentadas por individuos con DM2. Se ha demostrado que la producción de radicales libres es el elemento clave en la patogenia de las complicaciones diabéticas. (5)

Un aumento de insulina, ácidos grasos y glucosa puede incrementar la producción de especies reactivas de oxígeno y el estrés oxidativo puede producir un empeoramiento de la acción y la secreción de la insulina, que conduce a la progresión de la DM2. Este incremento de glucosa y/o ácidos grasos induce el aumento del estrés oxidativo a través de un incremento del gradiente de protones y transferencia de electrones al oxígeno, que conduce a la formación de radicales libres. Incluso se ha observado que el estrés oxidativo tiene un papel crucial en la patogenia de algunas

enfermedades y, concretamente, en la DM2, parece que empeora la captación de glucosa en el músculo y en el tejido adiposo. Además, el tratamiento con antioxidantes mejora la resistencia a la insulina. Parece ser que algunos estudios apuntan a una estrecha correlación entre el estrés oxidativo sistémico y el IMC. Hay muchos interrogantes en torno a la hiperuricemia, empezando porque en el momento actual vivimos un interesante debate que consiste en demostrar si las concentraciones elevadas de ácido úrico son un marcador de riesgo cardiovascular o un factor de riesgo cardiovascular. A este debate contribuye el paradójico efecto del metabolismo de las purinas en el estrés oxidativo. (8)

Por un lado, la acción de la xantina oxidasa en la xantina produce ácido úrico y radicales superóxidos que son derivados de especies reactivas de oxígeno; por otro lado, está el efecto antioxidante del propio ácido úrico. Esta paradoja ha producido que aparezcan trabajos donde se demuestra que la administración de alopurinol, que es hiporuricemiante, reduce las especies reactivas de oxígeno, y otros, que muestran que la elevación de la cifras de ácido úrico incrementa la capacidad antioxidante del plasma. (6) (9)

Hay cierta unanimidad en cuanto a la capacidad antioxidante del ácido úrico. Además, resultados de estudios experimentales y clínicos indican que el ácido úrico se incrementa en respuesta al estrés oxidativo. Nuestro grupo ha demostrado un descenso de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico tras sobrecarga oral de glucosa o tras sobrecarga grasa, debido a un consumo del ácido úrico en su acción como antioxidante en circunstancias de incremento del estrés oxidativo. La asociación entre obesidad central e hipertrigliceridemia es incuestionable; además, ambas tienen una marcada capacidad proinflamatoria y prooxidante. Tanto

el estrés oxidativo como el estado inflamatorio se han relacionado de forma directa con el desarrollo de resistencia a la insulina. Además, los incrementos de VLDL y quilomicrones se acompañan indefectiblemente del descenso del cHDL que también contribuye a un incremento en el estado oxidativo. (4)

Para verificar esta hipótesis haría falta demostrar que el ácido úrico aumenta en situaciones crónicas que cursan con un mayor estrés oxidativo, y esta situación podría ser debida a un incremento crónico de sustratos, como la glucosa y los triglicéridos, capaces de producir ese incremento del estrés oxidativo. Por ello, un incremento de las concentraciones de ácido úrico podría ser un predictor de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. (2) (3)

2.2.4 Hiperuricemia y disfunción endotelial

El endotelio vascular constituye el revestimiento interno de capilares y vasos sanguíneos. Representa un órgano endocrino y metabólico muy activo que regula el delicado balance entre vasodilatación y vasoconstricción, coagulación y fibrinólisis, proliferación y apoptosis, y entre la adhesión y diapedesis de los leucocitos sanguíneos. En general se puede decir que el fenotipo del endotelio normal es vasodilatador, antiagregante de leucocitos circulantes, antitrombótico y antiproliferativo. La lesión del endotelio destruye este delicado balance. Desde un punto de vista clínico la disfunción endotelial puede manifestarse como vasoespasmo, trombosis o estenosis. Dicha disfunción contribuye al inicio del desarrollo de la placa aterosclerótica y a su progresión. Aparece, por tanto, antes de que se establezca el diagnóstico clínico de arteriosclerosis y desempeña un papel crucial en la patogénesis de

los eventos isquémicos en pacientes con enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o fracaso renal). La diabetes mellitus, la obesidad, la hipertensión y la dislipidemia son condiciones que se asocian a disfunción endotelial (28)

Diversos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto una relación entre la uricemia y la aparición de enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes y resistencia a la insulina. Todas estas circunstancias patológicas tienen en común un hecho: la disfunción endotelial. En la población general la elevación de los niveles de ácido úrico se ha demostrado asociada de forma independiente con la morbimortalidad cardiovascular, aunque no todos los estudios epidemiológicos ofrecen resultados concordantes. Alrededor de un tercio de los pacientes hipertensos presentan hiperuricemia. (29)

En hipertensos y diabéticos la asociación entre hiperuricemia y aparición de eventos cardiovasculares es más clara que en la población general. Además de su asociación con los eventos cardiovasculares, la hiperuricemia también se ha asociado con la resistencia a la acción de la insulina y con otros componentes del síndrome de resistencia a la misma (28)

Otros factores de riesgo cardiovascular, como tabaquismo, hiperhomocisteinemia o déficit de estrógenos en mujeres, también se han asociado a dicha disfunción. La hiperuricemia se ha relacionado con enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales, posiblemente a través de la generación de reactivos

especies de oxígeno (ROS) y disfunción endotelial posterior. El efecto enzimático de la xantina oxidasa es la producción de ROS y ácido úrico. Los estudios han demostrado que inhibe la xantina. (30)

La oxidasa con alopurinol puede revertir la disfunción endotelial.

Además, los estudios en ratas han demostrado que la hiperuricemia inducida la hipertensión y la enfermedad vascular puede ser, al menos, parcialmente revertido por la suplementación de la óxido nítrico sintasa (NOS) sustrato, L-arginina. (27)

Los valores elevados de ácido úrico provocan disfunción endotelial, inhibiendo la liberación de óxido nítrico y promoviendo la proliferación de células del músculo liso vascular, favorecen la producción de mediadores inflamatorios y contribuyen a la generación de radicales libres y al aumento del estrés oxidativo en la pared vascular. (14)

La disfunción endotelial, particularmente la disminución en la producción del óxido nítrico, es un hallazgo común en pacientes con enfermedades cardiovasculares y renales y se cree que es mediado en parte por especies reactivas de oxígeno (ROS) (29)

Las ROS pueden ser generadas por varios mecanismos, uno de ellos que implica la reacción de xantina oxidasa con xantina para generar anión superóxido y ácido úrico. Varios de los estudios han informado que los inhibidores de la xantina oxidasa como el alopurinol puede revertir la disfunción endotelial en sujetos con diabetes mellitus tipo 2. En estos pacientes, el beneficio de la

inhibición de la xantina oxidasa fue únicamente a través de su capacidad para bajar ROS; sin embargo, los inhibidores de la xantina oxidasa también baja el ácido úrico. De hecho, también hay fuerte evidencia que vincula el ácido úrico con la enfermedad renal y cardiovascular. (28)

Inicialmente se creía que el ácido úrico sólo era patógeno como molécula extracelular, y el depósito formando cristales sería el mecanismo patógeno. Sin embargo, se ha visto que la lesión es intracelular, más concretamente a nivel endotelial. En este sentido, hay estudios en animales (ratas) que encuentran que sí hay relación entre la elevación de ácido úrico y el daño endotelial. (29)

En humanos, en un estudio observacional se destaca que la elevación de la proteína C reactiva se asocia, en el análisis multivariante, a comorbilidad, obesidad, función renal residual e hiperuricemia, ofreciendo un dato indirecto de afectación endotelial (a través de la elevación de la proteína C reactiva). (30)

Algunos autores, aunque también ven esta relación, cuando analizan el efecto de diversos hiporuricemiantes hallan datos distintos. Así los pacientes tratados con alopurinol presentarían una mejora en esa función endotelial, pero no así los tratados con probenecid (para conseguir la misma bajada de uricemia), atribuyendo esa mejoría al propio alopurinol y no a la reducción de la hiperuricemia. (17)

En humanos el ácido úrico se genera por acción de la enzima XO a partir de la xantina y es el producto final del metabolismo de las purinas. La enzima XO o xantina oxidoreductasa es una molibdoenzima capaz de catalizar la oxidación de hipoxantina y

xantina, entre otros sustratos. La xantina oxidoreductasa puede existir en dos formas intercambiables, XO y xantina deshidrogenasa. Esta última reduce NAD^+ , mientras que la primera utiliza oxígeno molecular, dando lugar a O_2^- y H_2O_2 . La actividad xantina deshidrogenasa presente en el endotelio vascular es convertida en XO en condiciones de isquemia e hipoxia a través de la activación de una proteasa. En el endotelio vascular el sistema XO es una de las principales fuentes de anión superóxido, tanto por su acción directa como a través de la activación de los neutrófilos circulantes. Los niveles de XO en plasma en condiciones normales son mínimos o indetectables, pero en condiciones patológicas, como durante la reperfusión postisquémica y en determinadas enfermedades como la hepatitis, el distress respiratorio del adulto, o la arteriosclerosis, las concentraciones plasmáticas de XO aumentan hasta 1,5 mU/ml 13-15. La XO liberada a la circulación a partir de tejidos ricos en el enzima, como puede ser el área esplácnica, se uniría a la superficie de células endoteliales de órganos diana. Estudios han demostrado que la enzima XO es capaz de unirse al endotelio mediante receptores de superficie asociados con proteoglicanos sulfatados. La enzima migra entonces al compartimento intracelular vía endocitosis y genera especies reactivas a partir de sus sustratos, ya que retiene características catalíticas semejantes a las de la enzima en solución (28) (29)

La isquemia tisular que se asocia a la disfunción endotelial condiciona un menor aporte de oxígeno a los tejidos, lo que determina una mayor degradación de adenosina trifosfato (ATP) ya que la escasez de oxígeno reduce la síntesis de ATP en la mitocondria. La mayor degradación de ATP ocasiona un aumento de los niveles de adenosin monofosfato (AMP) que es metabolizado a IMP, hipoxantina y xantina. Así, las purinas

plasmáticas (hipoxantina y xantina), que en condiciones normales tienen una concentración plasmática de alrededor de 1-2 μM , se elevan tras la re perfusión en el tejido isquémico alcanzando niveles de más de 100 μM 17. El aumento de los sustratos y de la XO circulante y unida a endotelio ocasionaría, por tanto, un aumento de los niveles plasmáticos de ácido úrico (28)

Pero, además de la hiperuricemia, la sobreactividad de XO tiene otras repercusiones al generar especies reactivas O_2^- y H_2O_2 implicadas en la disfunción endotelial. El óxido nítrico (ON), sintetizado por la célula endotelial a partir de L-arginina y mediante la acción de la ON sintetasa endotelial, es un potente agente vasodilatador. El ON liberado estimula la enzima guanilato ciclasa soluble de la célula muscular lisa. Esta enzima genera GMP cíclico (GMPc) a partir de GTP y el GMPc ocasiona un secuestro de Ca^{2+} y la relajación de la célula muscular lisa vascular. El ON reacciona con O_2^- formando peroxinitritos. Esto impide la unión del ON a la guanilato ciclasa de la célula de músculo liso, con lo cual se reduce el efecto vasodilatador de uno de los mediadores más importantes. En células de músculo liso en cultivo se ha demostrado que la acción de la XO endotelial es capaz de alterar la respuesta productora de GMPc vía producción de ON. Además la exposición a la acción de la XO disminuye la endocitosis de la insulina mediada por receptor en células endoteliales, por lo que la sobreactividad de XO puede también contribuir a la aparición de resistencia a la insulina. (27)

La inhibición de la actividad de XO con alopurinol ha demostrado ser eficaz para atenuar el daño ocasionado por la reperfusión en corazones de ratones y en humanos. Además, el tratamiento con alopurinol de pacientes con hipercolesterolemia y

diabetes tipo 2 mejora la disfunción endotelial, aunque esto no parece suceder en pacientes hipertensos. (27)

Los mecanismos clásicos que conducen a la aparición de hiperuricemia son dos: aumento de la producción de ácido úrico y disminución de la excreción renal. En la disfunción endotelial el origen de la hiperuricemia puede ser multifactorial. Además del exceso de producción ocasionado por la sobreactividad de la enzima XO también puede estar implicada una disminución de la excreción renal del urato filtrado relacionada con la resistencia a la insulina y/o con un deterioro de la función renal (28)

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. Diseño de investigación

El presente es un estudio analítico de corte transversal tipo casos y controles.

3.2. Población y muestra

La población objeto de estudio para la presente investigación está compuesta por 1210 pacientes atendidos como casos de reciente diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, en el Programa de Diabetes e Hipertensión del Hospital Hipólito Unanue de Tacna en el año 2019.

Con un 95% de confianza y un error de estimación de la proporción de 0.05, se obtuvo la muestra deseada. Por la naturaleza de la investigación, el presente estudio exige una muestra elegida de acuerdo al criterio de juicios de expertos, porque se trata de indagar las causas que provocaron las variaciones en las variables descritas.

En síntesis se tiene:

$$\begin{array}{l} Z = 1.645 \\ p = 0.95 \end{array}$$

$$q = 0.1$$

$$E = 0.05$$

Así tenemos que para el cálculo del tamaño de la muestra se aplicará la siguiente formula, considerando que el tamaño de la población se conoce:

$$n = \frac{Z^2(p)(q)N}{E^2(N-1) + Z^2 p.q}$$

Donde:

N = Tamaño de la muestra

Z = Límite de confianza requerido para generalizar los resultados

p.q = Campos de variabilidad de los aciertos y errores, donde (p) representa a los aciertos y (q) a los errores.

E = Nivel de precisión para generalizar los resultados.

PACIENTES:

$$\frac{Z(\text{al cuadrado})(P * Q)N}{E(\text{cuadrado})(N-1) + Z(\text{cuadrado})(P * Q)}$$

$$N = \frac{(1.645)^2(0.95 \times 0.1)(1210)}{(0.05)^2(1210-1) + (1.645)^2(0.95 \times 0.1)}$$

$$N = \frac{(2.7060)(0.095)(1210)}{(0.0025)(1209) + (2.7060)(0.095)}$$

$$N = \frac{311.0547}{3.0225 + 0.25707}$$

$$N = \frac{311.0547}{3.27957}$$

N = 95 pacientes

N = 95 pacientes

Luego de realizada esta fórmula se obtiene que la muestra que requiere nuestro estudio es de 95 pacientes, para que sea significativa

3.3. Criterio de inclusión

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Independientemente de su estado glicémico)
- Ambos sexos

3.4. Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedad renal crónica
- Pacientes con diagnóstico de gota
- Pacientes con antecedente de haber consumido fármacos Hipouricemiantes

3.5. Operacionalización de variables

Variable dependiente

- ❖ Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2

Variables independientes

- ❖ Edad
- ❖ Sexo
- ❖ Nivel sérico de ácido úrico
- ❖ Glicemia en ayunas
- ❖ Presión arterial sistólica
- ❖ Presión arterial diastólica
- ❖ Índice de masa corporal

VARIABLE SIMPLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	INSTRUMENTO
Edad	Cuantitativa Discreta	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta un momento dado.	Respuesta oral a la pregunta: ¿Cuántos años tiene? Adulto: <ul style="list-style-type: none"> • 30 – 65 años 	Razón	Historia Clínica
Diabetes	Cualitativa	Grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia debida a defectos en la secreción o acción de la insulina.	<ul style="list-style-type: none"> • A1C\geq6,5%.La prueba debe realizarse en un laboratorio certificado ó <ul style="list-style-type: none"> • FPG\geq126mg/dL(8 horas de ayuno) ó <ul style="list-style-type: none"> •Glucosa plasmática de 2 horas\geq200mg/dL.(carga de glucosa anhidra de 75 g disuelta en agua) ó	Nominal	Historia clínica

			<ul style="list-style-type: none"> • En paciente con síntomas clásicos de crisis hiperglicémica o hiperglicemia: glucosa plasmática al azar de 200 mg/dL 		
Sexo	Cualitativa	Rasgos o características biológicas que diferencian a los individuos, masculino o femenino.	<ul style="list-style-type: none"> - Masculino - Femenino 	Nominal	Instrumento de recolección de datos
Ácido úrico	Cuantitativa	El ácido úrico es la medida de la concentración de ácido úrico en sangre	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperuricemia: > 7mg/dl - NormoUricemia: 3 – 7mg/dl 	Ordinal	Laboratorio
Glicemia en Ayunas	Cuantitativa	La glucemia en ayunas es la medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo, luego	<ul style="list-style-type: none"> - No riesgo de DM2: < 100mg/dl - Prediabetes: 100 – 125mg/dl - Diabetes: >126mg/dl 	Ordinal	Laboratorio

		de 8 horas sin ningun tipo de ingesta calórica			
Presión arterial	Cuantitativa	Suele definirse como la fuerza o empuje de la sangre sobre las paredes arteriales	<p>Según High Blood Pressure Clinical Practice Guideline AHA 2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normal: PAS <120 mm Hg y PAD <80 mm Hg - Elevada: PAS: 120 -129 mm Hg y PAD < 80 mm Hg - Hipertensión: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Estadío 1: PAS:130-139 mmHg o PAD: 80-89 mm Hg - Estadío 2: PAS ≥ 140 mmHg o PAD ≥ 90 mm Hg 	Ordinal	Historia Clínica
IMC	Cuantitativa Continua	Relación entre el peso y la altura, generalmente utilizado para clasificar el peso insuficiente, el peso excesivo y la obesidad en los adultos.	<p>IMC=peso en kg/talla en m²</p> <ul style="list-style-type: none"> - IMC < 18.5:"bajo peso". - IMC es entre 18.5 y 24.9 : "normales" - IMC es entre 25.0 y 29.9: "sobrepeso". - IMC es 30.0 o superior: "obesidad". 	Ordinal	Historia Clínica

3.6. Técnica e instrumento de recolección de datos

Se tomó información de las historias clínicas de los pacientes del programa de Diabetes e Hipertensión del Hospital Hipólito Unanue de Tacna que cumplieron los criterios de inclusión, dicha información se recopiló mediante una ficha de recolección de datos (Anexo 1)

En las historias clínicas se puede recopilar datos laboratoriales como el nivel sérico de ácido úrico, glicemia en ayunas, presión arterial e índice de masa corporal.

3.7. Procedimiento de recolección de datos

La información fue recolectada a partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes que acuden a consulta al programa de diabetes e hipertensión del Hospital Hipólito Unanue de Tacna identificando aquellos que cumplan los criterios de selección mencionados

3.8. Análisis e interpretación

Para todas las variables se determinó las medias y la diferencia de ellas entre los grupos. El análisis estadístico incluyó proporciones con intervalo de confianza, para lo cual se consideró una confiabilidad de 95%. El cálculo de asociación entre variables cuantitativas en cada grupo se realizó a través del coeficiente de correlación de Pearson "r".

CAPÍTULO IV

DE LOS RESULTADOS

4.1 Resultados

En el programa de Diabetes e Hipertensión del Hospital Hipólito Unanue de Tacna durante el año 2019 se diagnosticaron 1210 nuevos pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se tomó una muestra significativa de 95 pacientes, con diagnóstico confirmado de DM2, asimismo se recolectaron datos de 84 pacientes que acuden a los distintos consultorios externos, individuos que no presentan criterios diagnósticos para DM2.

TABLA Nº 1

DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO ENTRE CASOS Y CONTROLES EN PACIENTES DEL PROGRAMA DE DIABETES E HIPERTENSIÓN DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE DE TACNA EN EL AÑO 2019

	Casos (95)	Controles (84)
<i>Edad (Años)</i>	56,3	48,7
<i>Sexo</i>		
<i>Masculino</i>	44 (46%)	26 (31%)
<i>Femenino</i>	51 (54%)	58 (69%)

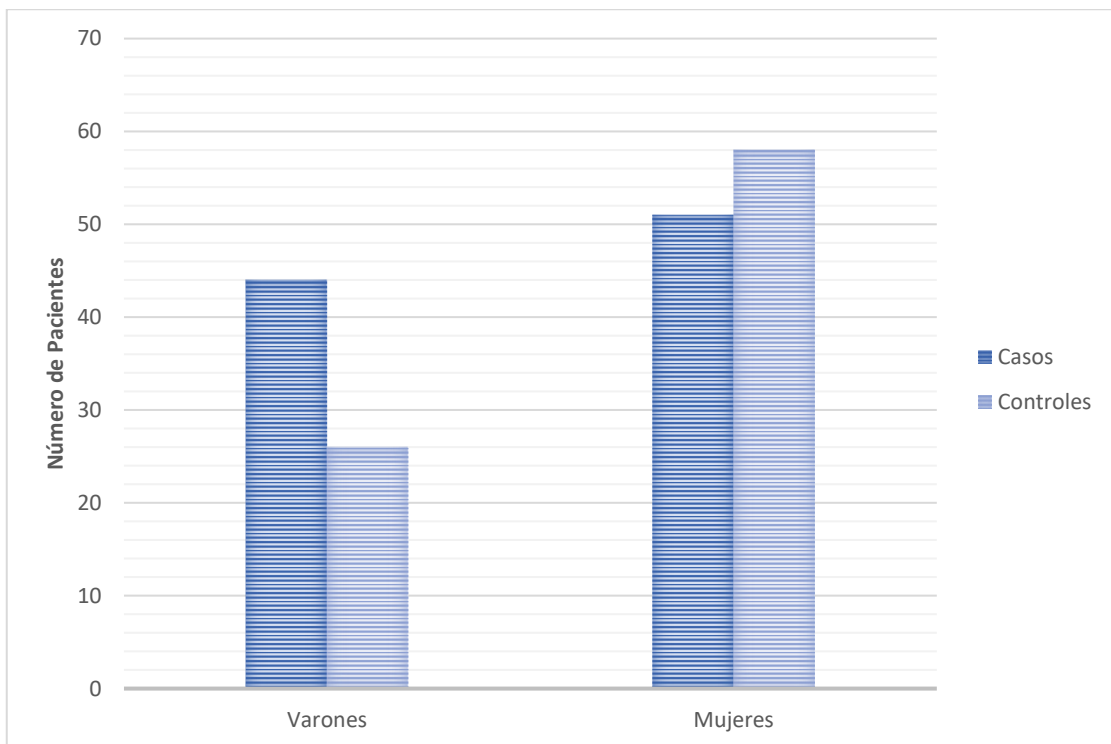
Fuente: Ficha de recolección de datos

INTERPRETACIÓN

En la tabla 1 se aprecia que la media de edad de los casos fue de 56,3 años, mientras que la media de edad en los controles fue de 48,7 años, así mismo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el 46% (n=44) fueron varones y el 54% (n=51) mujeres, en tanto en el grupo control 31% (n=26) fueron varones y el 69% (n=58) mujeres.

GRÁFICO N° 1

DISTRIBUCIÓN POR SEXO ENTRE CASOS Y CONTROLES EN PACIENTES DEL PROGRAMA DE DIABETES E HIPERTENSIÓN DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE DE TACNA EN EL AÑO 2019



Fuente: Ficha de recolección de datos

TABLA Nº 2

**VALORES DE MEDIA ARITMÉTICA DE LAS VARIABLES ENTRE CASOS Y
CONTROLES EN PACIENTES DEL PROGRAMA DE DIABETES E
HIPERTENSIÓN DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE
DE TACNA EN EL AÑO 2019**

		Ácido úrico	Glicemia en ayunas	PAS*	PAD*	IMC*
Control (84)	Media	5,896	88,00	118,92	66,45	27,2605
	Desv. Estándar	1,5013	9,415	12,046	7,424	3,37101
DM2 (95)	Media	4,700	151,04	118,81	69,47	28,5102
	Desv. Estándar	1,2460	53,116	13,160	6,759	4,66776
	P valor	< 0,001	< 0,001	0,095	0,005	0,040

*PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, IMC: índice de masa corporal

Fuente: Ficha de recolección de datos

INTERPRETACIÓN

En la tabla 2 se observa la media aritmética de los valores de las variables: nivel sérico de ácido úrico, glicemia en ayunas, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica e índice de masa corporal en ambos grupos, es así que la media del valor sérico de ácido úrico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue de $x = 4,7 \pm 1,25$ mg/dl mientras que en el grupo control fue de $x = 5,9 \pm 1,50$ mg/dl, al comparar ambas medias se obtuvo un p valor $< 0,001$, que nos indica que la diferencia entre ambos grupos es significativa respecto al nivel sérico de ácido úrico.

Para la glicemia en ayunas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 el valor de la media fue de $x = 151,04 \pm 53,12$ mg/dl, y en el grupo control fue de $x = 88 \pm 9,42$ mg/dl; obtuvieron un p valor $< 0,001$, que significa que existe una diferencia significativa entre ambas medias

Al evaluar la presión arterial sistólica (PAS), la media en el grupo control es de $x = 118,92 \pm 12,05$, y en el grupo de pacientes con DM2 fue de $x = 118,81 \pm 13,16$; al comparar ambas medias se obtuvo un p valor = 0,095 que nos indica que no existe diferencia significativa entre los grupos respecto a la PAS

La presión arterial diastólica (PAD) en el grupo de pacientes con DM2 obtuvo una media $x = 69,47 \pm 6,76$ y el grupo control fue de $x = 66,45 \pm 7,42$, al comparar ambas medias se obtuvo un p valor = 0,005 que indica que no existe diferencia significativa entre ambas.

El índice de masa corporal (IMC) en el grupo control fue de $x = 27,26 \pm 3,37$ frente al grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que fue de $x = 28,51 \pm 4,67$, obtuvieron un p valor = 0,040, por lo que no existe diferencia significativa entre ambas medias.

TABLA Nº 3

VALORES DE MEDIA ARITMÉTICA POR SEXO DE LAS VARIABLES ENTRE CASOS Y CONTROLES EN PACIENTES DEL PROGRAMA DE DIABETES E HIPERTENSIÓN DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE DE TACNA EN EL AÑO 2019

Grupo	Sexo		Ácido úrico	Glicemia ayunas	PAS	PAD	IMC
Control	Femenino	Media	5,964	88,24	118,12	66,72	27,1562
		(58) Desv. estándar	1,4335	9,331	11,584	7,396	3,39587
	Masculino	Media	5,746	87,46	120,69	65,85	27,4931
		(26) Desv. estándar	1,6623	9,766	13,081	7,598	3,36945
Diabetes Mellitus tipo 2	Femenino	Media	4,743	150,76	118,33	70,25	28,2255
		(51) Desv. estándar	1,2389	54,063	13,084	6,486	4,92807
	Masculino	Media	4,650	151,36	119,36	68,57	28,8402
		(44) Desv. estándar	1,2667	52,618	13,377	7,026	4,37979
P valor	Femenino		< 0,001	< 0,001	0,928	0,010	0,197
	Masculino		0,006	< 0,001	0,687	0,133	0,154

*PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, IMC: índice de masa corporal

Fuente: Ficha de recolección de datos

INTERPRETACIÓN

En la tabla 3 se observa el promedio de las variables como el nivel sérico de ácido úrico, glicemia en ayunas, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica e IMC en cada grupo (Pacientes con DM2 y control), diferenciado por sexo; es así que la media del nivel sérico de ácido úrico para las pacientes de sexo femenino control fue de $\bar{x} = 5,964 \pm 1,434$, frente a la media del grupo de sexo femenino con DM2 $\bar{x} = 4,743 \pm 1,239$, con un p valor < 0,001 que indica que existe una diferencia significativa entre ambas medias. La media del nivel sérico de ácido úrico para los pacientes de sexo masculino control fue de $\bar{x} = 5,746 \pm 1,662$, frente a la media del grupo de sexo masculino con DM2 $\bar{x} = 4,650 \pm 1,267$,

con un p valor = 0,006 que indica que existe una diferencia significativa entre ambas medias

La media de la glicemia en ayunas en las pacientes de sexo femenino del grupo de pacientes con DM2 fue de $\bar{x} = 150,76 \pm 54,063$ frente a la glicemia en ayunas del grupo de sexo femenino control con una media de $\bar{x} = 88,24 \pm 9,331$, con un p valor < 0,001 que indica que existe una diferencia significativa entre ambas medias

La media para la presión arterial sistólica (PAS) en las pacientes de sexo femenino en grupo con DM2 fue de $\bar{x} = 118,33 \pm 13,084$ en comparación con la media de PAS en el grupo control $\bar{x} = 118,12 \pm 11,584$, con un p valor = 0,928, que indica que no existe diferencia significativa entre las media de estos grupos. La media para la PAS en los pacientes de sexo masculino en el grupo control fue de $\bar{x} = 120,69 \pm 13,081$ frente al grupo con DM2, donde $\bar{x} = 119,36 \pm 13,377$, al comparar ambas medias tenemos un p valor = 0,687, que indica que no existe una diferencia significativa entre ambas.

La media de presión arterial diastólica (PAD) en las pacientes de sexo femenino en el grupo control fue de $\bar{x} = 66,72 \pm 7,396$, frente al grupo con DM2, donde $\bar{x} = 70,25 \pm 6,486$, con un p valor entre ambas medias de 0,010, que indica que existe una diferencia significativa entre ambas medias. La media de PAD en pacientes de sexo masculino en el grupo con DM2 fue de $\bar{x} = 68,57 \pm 7,026$, y en el grupo control fue de $\bar{x} = 65,85 \pm 7,598$, el p valor entre ambas medias fue 0,133, indicando que no existe una diferencia significativa entre las medias.

Para la variable de IMC en las pacientes de sexo femenino con diagnóstico de DM2 tuvieron una media $\bar{x} = 28,23 \pm 4,93$, y en su grupo control una media $\bar{x} = 27,16 \pm 3,39$, con un p valor entre ambas 0,197, que indica que no existe diferencia significativa. En los varones, el IMC para el grupo de pacientes con DM2 fue de $\bar{x} = 28,84 \pm 4,38$ y en el grupo control $\bar{x} = 27,49 \pm 3,37$, con p valor = 0,154; que nos indica que no existe diferencia significativa entre ambas variables.

TABLA N° 4

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE LAS VARIABLES DE CASOS Y CONTROLES EN PACIENTES DEL PROGRAMA DE DIABETES E HIPERTENSIÓN DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE DE TACNA EN EL AÑO 2019

	Casos (95)	P valor	Controles (84)	P valor
<i>Glicemia en ayunas y Ácido úrico sérico</i>	-0,033	0,761	+0,105	0,346
<i>PAS y Ácido úrico</i>	-0,036	0,710	+0,101	0,356
<i>PAD y Ácido úrico</i>	-0,009	0,950	+0,041	0,697
<i>IMC y Ácido úrico</i>	-0,043	0,654	-0,053	0,620
<i>Glicemia en ayunas e IMC</i>	-0,025	0,811	-0,018	0,874

*PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, IMC: índice de masa corporal

Fuente: Ficha de recolección de datos

INTERPRETACIÓN

En la tabla 4 se observa el coeficiente de correlación de Pearson “r” entre las variables de casos y controles, así muestra que en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la correlación entre la glicemia en ayunas y el nivel sérico de ácido úrico tiene un valor $r = -0,033$ y p valor = 0,76 que indica que la correlación es no significativa. En los pacientes control la correlación entre glicemia en ayuna y el nivel sérico de ácido úrico fue de $r = +0,105$ y un p valor = 0,346, por lo que su correlación es no significativa.

La correlación en pacientes con DM2 entre las PAS y el nivel sérico de ácido corresponde a $r = - 0.036$ con un p valor = 0,71, indicando que la correlación es no significativa

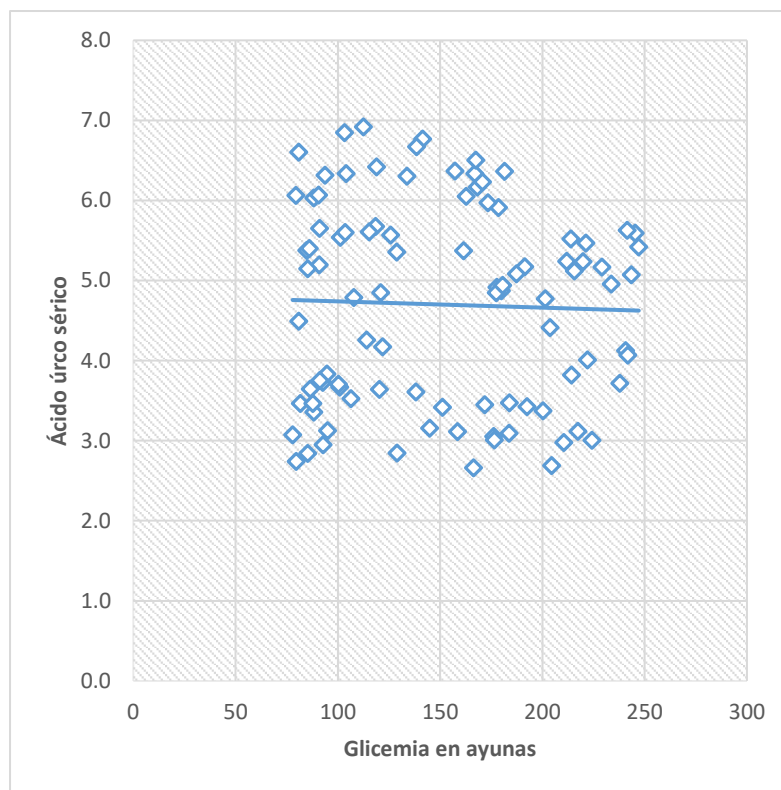
En pacientes con DM2, la correlación entre PAD y el nivel sérico de ácido úrico fue de $r = - 0,009$ con un p valor = 0,950, por lo que esta correlación es no significativa.

La correlación entre IMC y nivel sérico de ácido úrico en pacientes con DM2 tiene un $r = - 0,043$ y p valor = 0,654; por lo que dicha correlación es no significativa.

La correlación en paciente con DM2 de la glicemia en ayunas y el IMC fue de $r = - 0,025$ y es no significativa (p valor = 0,811)

GRÁFICO N° 2

CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE GLICEMIA EN AYUNAS Y ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DEL PROGRAMA DE DIABETES E HIPERTENSIÓN DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE DE TACNA EN EL AÑO 2019



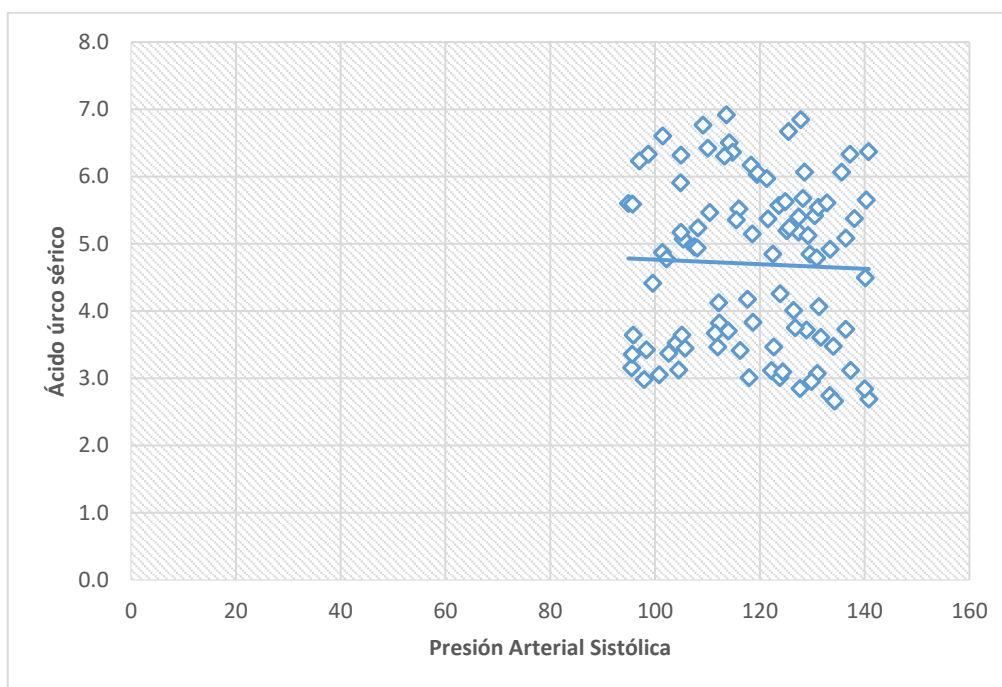
Fuente: Ficha de recolección de datos

INTERPRETACIÓN

En el gráfico 2 se observa la correlación entre la glicemia en ayunas y el nivel sérico de ácido úrico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ($r = -0,033$), siendo este negativo, que significaría que mientras aumenta el nivel de glicemia en ayuna el ácido úrico disminuye en estos pacientes

GRÁFICO N° 3

CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DEL PROGRAMA DE DIABETES E HIPERTENSIÓN DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE DE TACNA EN EL AÑO 2019



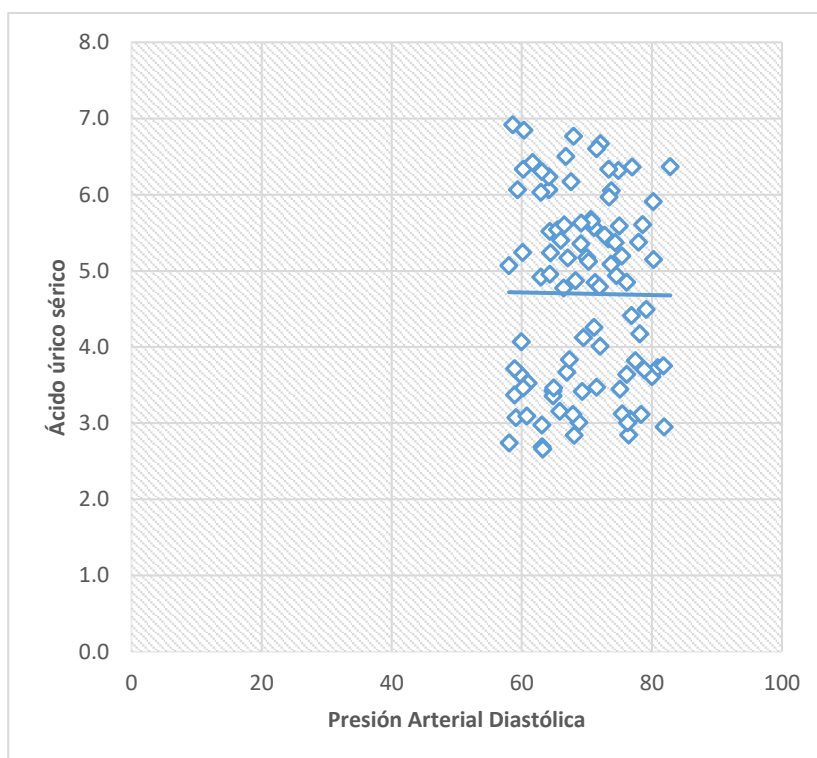
Fuente: Ficha de recolección de datos

INTERPRETACIÓN

En el gráfico 3 se observa la correlación entre la presión arterial sistólica y el nivel sérico de ácido úrico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ($r = -0,036$), siendo este negativo, que significaría que mientras aumenta la presión arterial sistólica el ácido úrico disminuye en estos pacientes.

GRÁFICO N° 4

CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA Y ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DEL PROGRAMA DE DIABETES E HIPERTENSIÓN DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE DE TACNA EN EL AÑO 2019



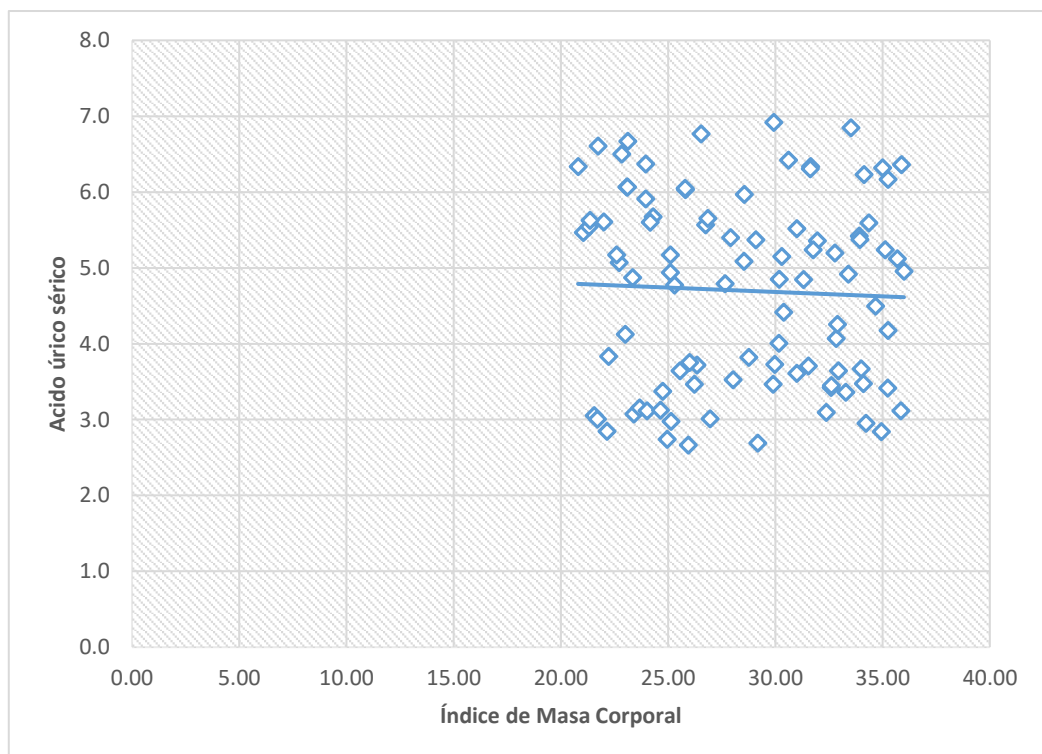
Fuente: Ficha de recolección de datos

INTERPRETACIÓN

En el gráfico 4 se observa la correlación entre la presión arterial diastólica y el nivel sérico de ácido úrico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ($r = -0,009$), siendo este negativo, que significaría que mientras aumenta la presión arterial diastólica el ácido úrico disminuye en estos pacientes.

GRÁFICO N° 5

CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DEL PROGRAMA DE DIABETES E HIPERTENSIÓN DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE DE TACNA EN EL AÑO 2019



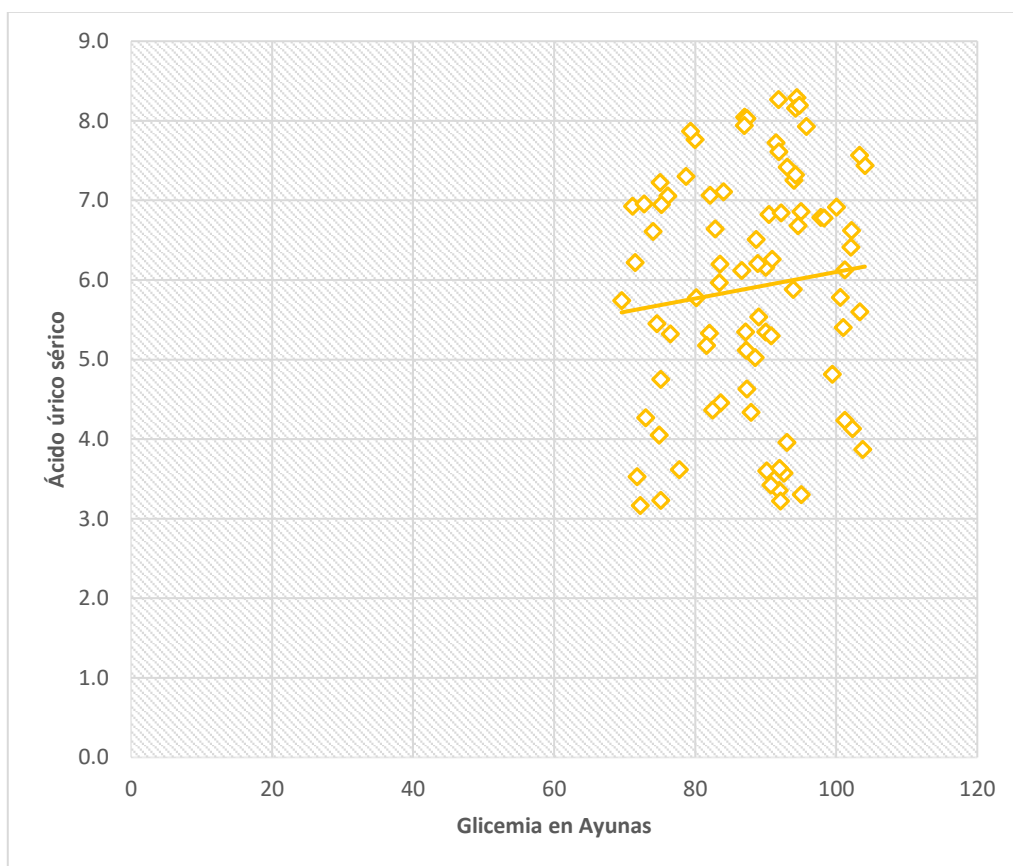
Fuente: Ficha de recolección de datos

INTERPRETACIÓN

En el gráfico 5 se observa la correlación el índice de masa corporal y el nivel sérico de ácido úrico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ($r = -0,043$), siendo este negativo, que significaría que mientras aumenta el índice de masa corporal, el ácido úrico disminuye en estos pacientes.

GRÁFICO Nº 6

CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE GLICEMIA EN AYUNAS Y ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EN GRUPO CONTROL



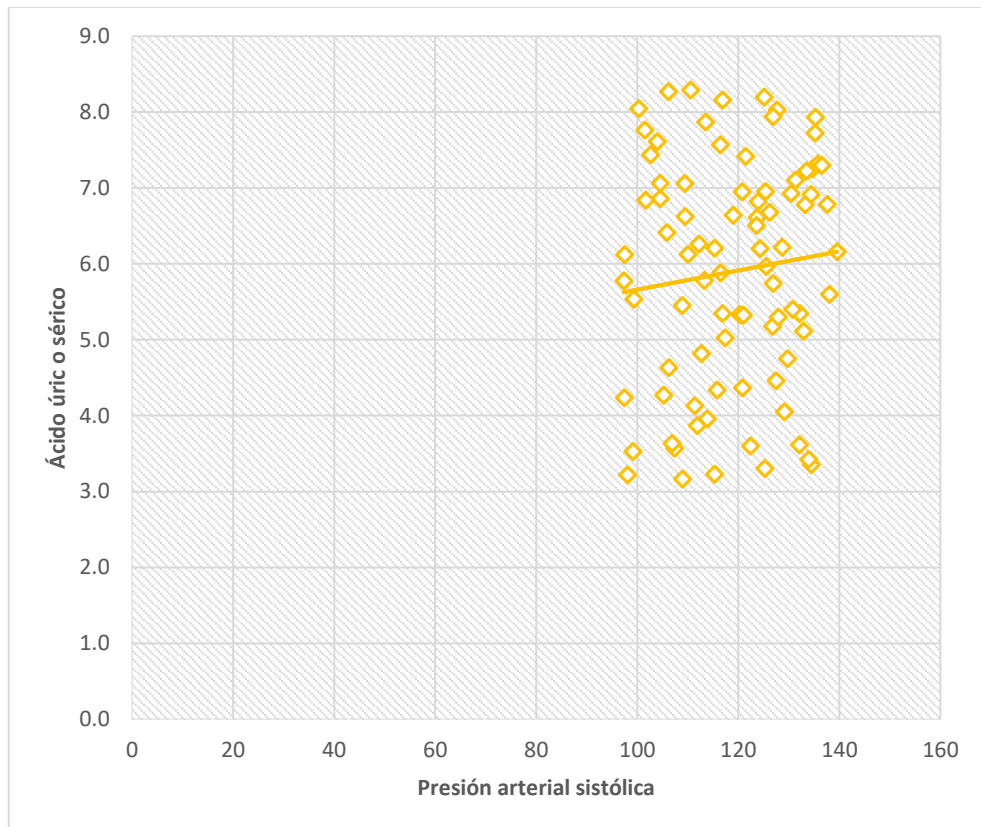
Fuente: Ficha de recolección de datos

INTERPRETACIÓN

En el gráfico 6 se observa la correlación entre la glicemia en ayunas y el nivel sérico de ácido úrico en pacientes controles ($r = +0,105$), siendo este positivo, que significaría que las variables están en una relación directa.

GRÁFICO N° 7

CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EN GRUPO CONTROL



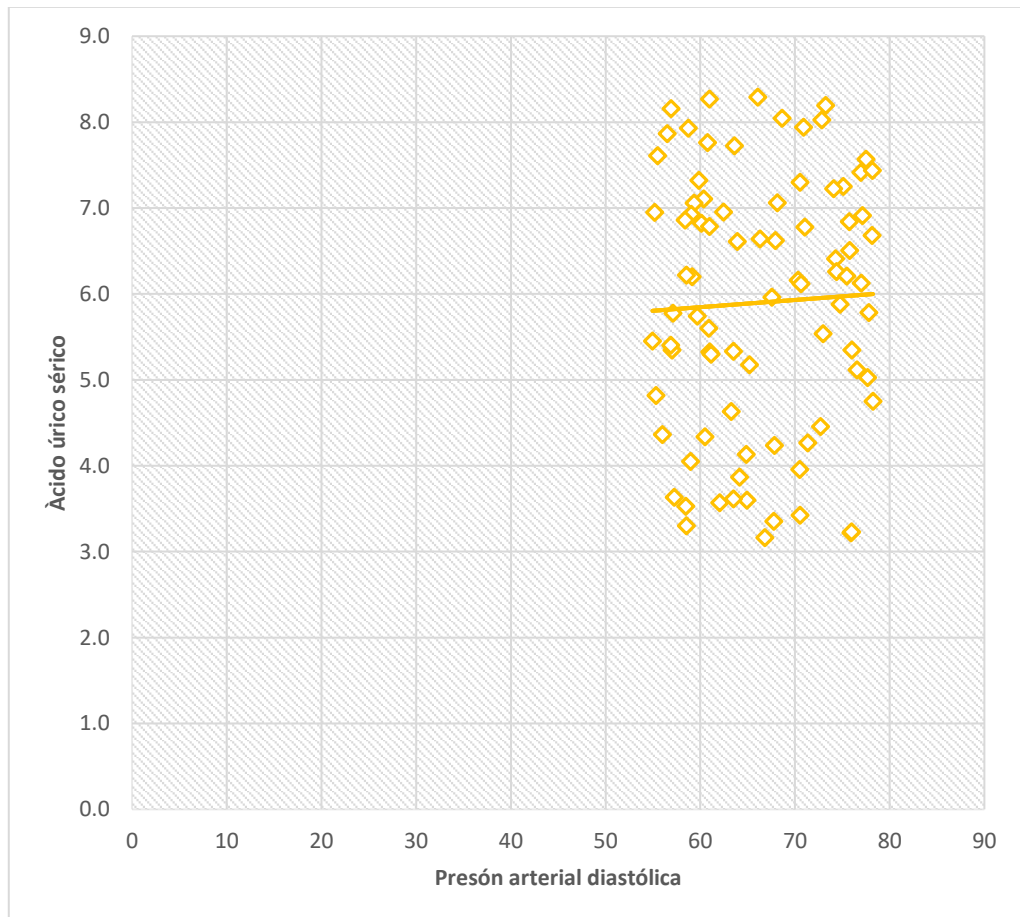
Fuente: Ficha de recolección de datos

INTERPRETACIÓN

En el gráfico 7 se observa la correlación entre la presión arterial sistólica y el nivel sérico de ácido úrico en pacientes controles ($r = +0,101$), siendo este positivo, que significaría que las variables están en una relación directa.

GRÁFICO N° 8

CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA Y ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EN GRUPO CONTROL



Fuente: Ficha de recolección de datos

INTERPRETACIÓN

En el gráfico 8 se observa la correlación entre la presión arterial diastólica y el nivel sérico de ácido úrico en pacientes controles ($r = +0,041$), siendo este positivo, que significaría que las variables están en una relación directa.

4.2 Discusión

En el presente estudio, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el programa de diabetes e hipertensión del Hospital Hipólito Unanue de Tacna atendidos en el año 2019 presentan los siguientes resultados.

En la tabla N° 1 respecto a la distribución epidemiológica, el porcentaje de mujeres fue mayor que el de varones en ambos grupos de estudio, representando el 54% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y el 69% en el grupo control, mientras que el porcentaje de varones corresponde a 46% en el grupo de casos y 31% en el control. La edad promedio fue mayor en el grupo de pacientes con DM tipo 2 con una media de 56,3 años frente a la media en el grupo control que fue 48,7 años, la distribución por sexo entre los casos y sus controles también puede evidenciarse en el gráfico N° 1.

En la tabla N° 2, tenemos que la media de la concentración de ácido úrico sérico fue menor en el grupo de pacientes con DM tipo 2, con un valor de 4,7 mg/dl frente a 5,9 mg/dl en el grupo control, siendo esta diferencia significativa, que nos indicaría que el ácido úrico es dependiente de si un individuo tiene o no una patología de base como lo es la DM2.

Nuestros hallazgos son consistentes con el estudio de Satishkumar, en el que participaron 100 pacientes (50 pacientes con DM2 y 50 individuos sanos) en el que obtuvo como resultado que en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentaron una media del nivel de ácido úrico de 4,2 mg/dL frente a sus controles de 6,2 mg/dL, obteniendo

un p valor $< 0,05$, siendo esta una diferencia significativa entre ambas variables

Así mismo, el estudio de S. Rao, en el que participaron 117 pacientes, y la media para el nivel sérico de ácido úrico en el grupo de pacientes con DM2 fue de 3,78 mg/dL, y en el grupo control fue de 3,84 mg/dL, con un p valor = 0,982; siendo esta diferencia significativa, siendo nuestros resultados congruentes con sus hallazgos.

El estudio de T. Haque, muestra que el nivel sérico de ácido en pacientes pre diabéticos y diabéticos es menor que el de individuos sanos, mostrando diferencia significativa entre estas, concordando con nuestro estudio.

La investigación realizada por T. Murali, describieron niveles séricos de ácido úrico mayores en pacientes con DM2 respecto a sus controles, on una diferencia significativa entre ambas, que discreparía con nuestros hallazgos.

El nivel sérico bajo de ácido úrico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 puede ser el resultado del efecto uricosúrico de la glucosa sobre el ácido úrico. Esto puede resultar en un aumento de la excreción y disminuir la reabsorción de ácido úrico del riñón. Tanto la glucosa como el ácido úrico se reabsorben en el mismo lugar del riñón, por lo que la glucosa en sangre puede afectar la reabsorción de ácido úrico.

En la tabla N° 2 observamos que la glicemia en ayunas fue mayor en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con una media en 151 mg/dl frente a un valor medio de 88 mg/dl en el grupo control, al analizar ambas medias se obtuvo que existe una diferencia significativa entre ambas

Nuestros resultados son concordantes con 3 estudios similares correspondientes a T. Murali, A. Satishkumar y T. Haque, donde la glicemia en ayunas fue mayor en los grupos de pacientes con DM2 frente a sus controles, en todos ellos la diferencia fue significativa ($p < 0,05$)

En la Tabla N° 2, se observa que la media de la PAS en el grupo de pacientes con DM2 fue ligeramente menor que en el grupo control, siendo esta diferencia no significativa (p valor $> 0,05$), no así, la media de la PAD fue menor en el grupo control respecto al grupo de pacientes con DM2, y su diferencia si fue significativa, asimismo no se reportaron estudios que comparan esta variable por los grupos de estudio que se han definido en esta investigación

Los valores de índice de masa corporal que se observan en la tabla N° 2, mostraron ser mayores en el grupo de pacientes con DM2 frente a sus controles, siendo esta diferencia significativa. Este resultado es congruente con los estudios de T. Murali y T. Haque, donde evidencian que el IMC es mayor en el grupo de pacientes con DM2 respecto a sus controles.

La Tabla N° 3 evidencia la media para las variables nivel sérico de ácido úrico, glicemia en ayunas, PAS, PAD e IMC, diferenciadas para cada grupo por sexo, se obtuvo que tanto para el sexo femenino como masculino el nivel sérico de ácido úrico fue mayor en el grupo control respecto a los pacientes con DM2 y la diferencia fue significativa para ambas, de la misma manera, en ambos sexos la glicemia en ayunas fue mayor en el grupo de pacientes con DM2 respecto al control, siendo esta diferencia significativa para ambas. Para las variables PAS, PAD e IMC en ambos sexos obtuvieron valores similares, al comparar sus medias se obtuvo que no existía diferencia significativa, con excepción de la PAD en

el sexo femenino donde esta fue menor en el grupo de pacientes con DM2 respecto al control y cuya diferencia si fue significativa.

En la tabla N° 4, el coeficiente de correlación de Pearson para las variables de glicemia en ayunas y concentración sérica de ácido úrico en el grupo de pacientes con DM2 fue de negativa pero no significativa, que sugiere que las variables se correlacionan en un sentido inverso, es decir que en la medida que la glicemia se eleva la concentración sérica de ácido úrico disminuye, contrariamente la relación de glicemia en ayuna y nivel sérico de ácido úrico en el grupo control fue positiva, es decir que al disminuir la glicemia el nivel sérico de ácido úrico aumenta en individuos sanos, sin embargo esta relación es no significativa

Así mismo, la tabla N° 4 evidencia que la correlación en el grupo de pacientes con DM2 entre las variables PAS y nivel sérico de ácido úrico, PAD y nivel sérico de ácido úrico, fue una correlación negativa, es decir estas variables están en una relación inversa sin embargo la misma es no significativa. La correlación entre el nivel sérico de ácido úrico y presión arterial sistólica ($r = +0,101$) y diastólica ($r = +0,041$) fue positiva en el grupo control.

Estos hallazgos concuerdan con el estudio de J. Alcazar, sobre la hiperuricemia e hipertensión arterial en el grupo control, sin embargo pero es discordante para los resultados en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Kuwabara et al., realizaron un estudio en pacientes sin medicación de hipertensión e hiperuricemia, y encontraron que los niveles elevados de ácido úrico en suero eran importantes para la hipertensión en combinación con obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo sin embargo en nuestro estudio no fue un criterio de exclusión el uso de

tratamiento antihipertensivo, tampoco fue tomado como variable, por lo que no es posible concretar si los medicamentos para la hipertensión, modifican los niveles de ácido úrico.

La misma tabla N° 4, para para ambos grupos de estudio (Casos y controles), la relación entre el IMC y el nivel sérico de ácido úrico, y la glicemia en ayunas e IMC tienen una relación negativa, es decir mientras una de ellas aumenta la otra disminuye aunque en todas ellas la diferencia es no significativa

CONCLUSIONES

El nivel sérico de ácido úrico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el programa de diabetes e hipertensión del Hospital Hipólito Unanue de Tacna en el año 2019 fue de 4,7 mg/dL.

El nivel de ácido úrico en nuestro grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue menor que el grupo control.

La media de la glicemia en ayunas es mayor en pacientes con DM2 frente a sus controles, el promedio de la presión arterial sistólica en pacientes controles es similar frente a aquellos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, La media aritmética de la presión arterial diastólica en pacientes controles es menor frente a los pacientes con DM2, el promedio del índice de masa corporal en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 fue mayor frente a sus controles

La relación que existe en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 entre el nivel sérico de ácido úrico y la glicemia en ayunas es una relación inversa pero no significativa; sin embargo la relación para las mismas variables en el grupo control es directa, aunque no significativa

RECOMENDACIONES

Realizar investigaciones que incluyan como variable al tiempo de enfermedad en los pacientes con DM2, de esta manera podría observarse si los niveles séricos de ácido úrico se incrementan con el transcurso de la enfermedad

En investigaciones posteriores incluir en los valores de laboratorio los niveles séricos de urea y creatinina, para evaluar función renal, asimismo valores de perfil lipídico, para obtener mayor cantidad de asociaciones y determinar su interacción con los niveles séricos de ácido úrico

Realizar investigación en sujetos con criterios de pre diabetes, medir sus niveles séricos de ácido úrico y observar su variabilidad y riesgo de desarrollo de enfermedad, evaluando el cambio del nivel sérico de ácido úrico a través del tiempo, con la posibilidad de usar el nivel del ácido úrico sérico como valor predictivo para desarrollo de enfermedad

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Nan H, Dong Y, et al. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. *Diabetes research and clinical practice* 2007; 76(1): 68-74.
- (2) Dehghan A et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. Rotterdam, the Netherlands. Febrero 2008.
- (3) Kodama, K. Saito et al. Association between Serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 1737-42
- (4) Vidula Bhole, Jee Woong et al. Serum Uric Acid Levels and the Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Study. Vancouver, Canada. Octubre 2010
- (5) Adlija Causevic, Sabina Semiz, et al. Relevance of uric acid in progression of type 2 Diabetes Mellitus. Sarajevo, Bosnia. 2010
- (6) Sudhindra Rao, Bino John Sahayo. A study of serum uric acid in diabetes mellitus and pre-diabetes in a South Indian tertiary care hospital. *Nitte University Journal of Health Science* 2012; 2(2): 18-23
- (7) Neki, Himanshu Gupta et al. A study of association of hyperuricemia with progressive diabetic nephropathy. *Journal of International Medical Sciences Academy* 2015; 28(1): 11-12.
- (8) T. Murali, N Karth, et al. A study on serum uric acid levels in type 2 diabetes mellitus and its association with cardiovascular risk factors. *IAIM* 2016; 3(12): 148 – 155.
- (9) Anuj Satishkumar, Nita Sahi et al. Serum Uric Acid Levels in Type 2 Diabetes Mellitus. India. Junio 2018
- (10) Tangigul Haque, Sadaqur Rahman, et al. Assessment of the relationship between serum uric acid and glucose levels in healthy, prediabetic and diabetic individuals. Bangladesh. 2019

- (11) J. Allauca. Prevalencia de síndrome metabólico y asociación con niveles séricos de ácido úrico en una población limeña. 2009. 1 – 92
- (12) American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Volume 42, S13 – 28
- (13) Polonsky K, Burant C. Diabetes mellitus de tipo 2. Williams tratado de endocrinología. 13ª Edición. España: Elsevier; 2016. 1386 – 1450
- (14) M. Boronat. Hiperuricemia y alteración del metabolismo de la glucosa: implicaciones de una relación compleja. Medicina Clínica. 2010. 136(11):481–483
- (15) Lipkowitz MS. Regulation of uric acid excretion by the kidney. Current rheumatology reports. 2012. 14(2):179-188
- (16) J. Cebollada, J.A. Gimeno. Ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular. Hipertensión y riesgo cardiovascular 2012; 29(2): 36 - 43
- (17) J. Minguela, A. Hernando. La hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular y renal. Diálisis y trasplante. 2011; 32(2):57—61
- (18) Ibrahim Mortada. Hyperuricemia, Type 2 Diabetes Mellitus, and Hypertension an Emerging Association. Hypertension and the kidney. 2017; 19 - 69
- (19) G. Chales, G. Coiffier. Gota. Elsevier Masson. 2017. Volumen 50. 1 – 21
- (20) Anzai N, Kanai Y, Endou. Reabsorption of UA by these transporters is affected by uricosuric factors: New insights into renal transport of urate. Curr Opin Rheumatol 2007; 19: 151-157.
- (21) Augustin R, Carayannopoulos MO, Dowd LO. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): alternative splicing alters trafficking. J Biol Chem 2004: 279:86

- (22) Anzai N, Kanai Y, Endou. Reabsorption of UA by these transporters is affected by uricosuric factors: New insights into renal transport of urate. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 151-157.
- (23) Bindu Pavani. CH, Shruti Mohanty, Archana A. Dharwadkar. Hypouricemia in type 2 Diabetes Mellitus without Nephropathy: A case control study. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research* 2018; 5(2): 201-205.
- (24) Naseru R, Amraee R, Eftekhazadeh A. A ssociation between serum uric acid and proteinuria in patients with type 2 diabetes and stages 1 and 2 chronic kidney disease. *Clinical Epidemiology and Global Health* 2019; 1-4
- (25) Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney international Supplement* 2011; (120): 1-6.
- (26) Yunyang Wang, Jingwei Chi et al. Fasting plasma glucose and serum uric acid levels in a general Chinese population with normal glucose tolerance: A U-shaped curve. *PLOS ONE* 2017; 12(6): 1- 7
- (27) I. Sluijs, J. Beulens, D. Vander, et al. Plasma uric acid is associated with increased risk of type 2 diabetes independent of diet and metabolic risk factors. *Journal of Nutrition* 2013; 143(1): 80–85.
- (28) Khosla, Uday M. et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney International*, 2005. Volume 67, 1739 - 1742
- (29) R. Torres, J. García. Disfunción endotelial e hiperuricemia: papel de la enzima xantina oxidasa. *Revista clínica Española*. 2012; 549 – 51
- (30) Z. Liu, S. Ho, The association of serum C-reactive protein, uric acid and magnesium with insulin resistance in Chinese postmenopausal women with prediabetes or early untreated diabetes. *Maturitas*. 2011. (7) 176 - 181

ANEXOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nº	Sexo		Edad	¿DM2?		Ácido Úrico	Glicemia ayunas	P.A	IMC
	F	M		Si	No				