

Síndrome metabólico, hiperuricemia y gota

José M.^a Fraile, Juan García Puig

Unidad Metabólico-Vascular. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Correspondencia:

Dr. Juan García Puig
Unidad Metabólico-Vascular. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General. Consultas Externas, CX12 y CX13.
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid
Correo electrónico: jgarciaapuig@terra.es

El síndrome metabólico está definido por la concurrencia de varios factores de riesgo cardiovasculares. Supone un aumento del riesgo para la enfermedad cardiovascular y de la mortalidad, tanto global como debida a la enfermedad cardiovascular. En el presente artículo repasamos la evidencia actual de la asociación entre hiperuricemia y síndrome metabólico.

En estudios recientes se ha observado que el urato sérico con frecuencia está elevado en pacientes con síndrome metabólico y que además aumenta con el número de los componentes del mismo. Se ha relacionado la hiperuricemia con la infraexcreción renal de urato, que podría estar mediada por la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y por la hiperinsulinemia.

Es importante reconocer en la práctica clínica la presencia de síndrome metabólico en pa-

cientes con hiperuricemia o gota para controlar sus componentes y, por tanto, reducir el riesgo cardiovascular. Se necesitan ensayos clínicos a largo plazo para probar la hipótesis de que la terapia hipouricemiantes puede reducir el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Palabras clave: Hiperuricemia. Gota. Síndrome metabólico.

Metabolic syndrome, hyperuricaemia and gout

The metabolic syndrome is defined by the concurrent presence of a number of cardiovascular risk factors. It entails an increased risk for cardiovascular disease and of both global and cardiovascular mortality. We here review the current evidence about the association between hyperuricaemia and the metabolic syndrome.

It has been observed in recent studies that serum urate is often elevated in patients with the metabolic syndrome and increases in direct proportion to the number of the syndrome's components. Hyperuricaemia has been related to renal urate infraexcretion, which might be mediated by sodium reabsorption in the proximal tubule and hyperinsulinaemia.

It is important in general practice that the presence of the metabolic syndrome be recognized in patients with hyperuricaemia and/or overt gout, so as to be able to control the syndrome's components and thus reduce the cardiovascular risk. Long-term clinical trials are required in order to prove the hypothesis that hypouricemiant therapy may reduce cardiovascular risk in these patients.

Key words: Hyperuricaemia. Gout. Metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico es el resultado de la concurrencia de un conjunto de factores de riesgo modificables en un mismo sujeto, asociados a un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus de tipo 2⁽¹⁾.

En los albores de los años veinte se apreció la existencia de una asociación entre los factores de riesgo cardiometabólico⁽²⁾. Por entonces, ya se reconoció que estos factores también se asociaban a hiperuricemia y gota. Reaven acuñó el término "síndrome X" para describir un trastorno consistente en resistencia a la acción hipoglucemiante de la insulina,

hipertensión arterial, aumento de los niveles de triglicéridos y descenso de los niveles de colesterol HDL⁽³⁾. Postuló que el rasgo fisiopatológico común era la resistencia a la insulina y que las restantes anomalías probablemente eran secundarias a la misma.

En 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) empleó por primera vez el término "síndrome metabólico"⁽⁴⁾. Los criterios definitorios de dicho síndrome requerían la presencia de diabetes mellitus de tipo 2, glucemia alterada en ayunas, intolerancia hidrocarbonada o resistencia a la acción hipoglucemiante de la insulina (evaluada mediante la técnica del *clamp* euglicémico), más dos factores de riesgo adicionales.

Tabla 1. **CRITERIOS DEL SÍNDROME METABÓLICO SEGÚN LA NCEP-ATP III⁽⁶⁾**

Factor de riesgo	Definición
Obesidad abdominal	Perímetro abdominal
• Hombres	≥ 102 cm
• Mujeres	> 88 cm
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL (> 1,70 mmol/L)
Colesterol HDL	
• Hombres	< 40 mg/dL (< 0,52 mmol/L)
• Mujeres	< 50 mg/dL (< 1,29 mmol/L)
Presión arterial	≥ 130/85 mmHg
Glucosa en ayunas	≥ 100 mg/dL (≥ 6,12 mmol/L)

Desde entonces se han propuesto varias definiciones o criterios para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico. En 1999, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR)⁽⁵⁾ propuso el término “síndrome de resistencia insulínica” y modificó los criterios, requiriendo hiperinsulinemia en ayunas y otros dos factores con límites distintos de los empleados por la OMS. Uno de esos criterios era el perímetro de cintura aumentado como indicador de obesidad abdominal.

En 2001 la National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)⁽⁶⁾ propuso una sencilla definición (Tabla 1) que requería 3 de los siguientes 5 factores de riesgo⁽⁷⁾: aumento del perímetro abdominal, elevación de las cifras de triglicéridos, descenso de las cifras de colesterol HDL, hipertensión arterial y glucemia anómala en ayunas.

En 2005 se actualizaron los criterios diagnósticos de la NCEP-ATP III, en consonancia con los de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), y se propusieron unas cifras de glucemia anómala en ayunas menores de 100 mg/dL⁽⁸⁾.

En 2005, la Federación Internacional de Diabetes (IDF)⁽⁹⁾ propuso una definición similar a la usada por la NCEP-ATP III. Se acordaron límites diferentes para el perímetro de la cintura según la identidad étnica. Los asiáticos (perímetro de cintura normal para hombres < 90 cm; para mujeres < 80 cm) presentan una mayor incidencia de resistencia a la insulina y diabetes mellitus de tipo 2, con índices de masa corporal (IMC) y perímetros de cintura inferiores a los europeos (circunferencia de cintura normal para hombres < 94 cm; para mujeres < 80 cm) y a los estadounidenses (circunferencia de cintura normal para hombres < 102 cm; para mujeres < 88 cm). Para los niños de entre 10 y 16 años, se establece el diagnóstico de síndrome me-

tabólico si padecen obesidad abdominal (usando percentiles de perímetro de cintura) junto con la presencia de al menos otras dos características clínicas (triglicéridos elevados, descenso de colesterol HDL, hipertensión arterial, glucemia en ayunas elevada)⁽¹⁰⁾. Aunque algunas de estas variables se modifican durante el desarrollo y la edad, en ausencia de datos concluyentes, los criterios se ajustan a los valores absolutos proporcionados en la definición para adultos de la IDF, a excepción del punto de corte del colesterol HDL. Para los mayores de 16 años, se pueden emplear los criterios de la IDF para adultos.

RELEVANCIA CLÍNICA DEL SÍNDROME METABÓLICO

La importancia clínica del síndrome metabólico deriva de dos hechos:

- En primer lugar, de su capacidad para predecir diabetes mellitus de tipo 2, enfermedad cardiovascular y mortalidad por enfermedad cardiovascular y por todas las causas⁽¹¹⁾.

- En segundo lugar, de la relevancia del síndrome metabólico, derivada de su elevada prevalencia. Aunque la frecuencia del síndrome metabólico es sumamente dependiente de los criterios empleados para su diagnóstico, así como de la población estudiada, en el *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*⁽¹²⁾ se estimó que en EE UU aproximadamente el 24% de la población adulta padecía síndrome metabólico (criterios de la NCEP-ATP III). En un estudio realizado en varias cohortes europeas adultas⁽¹³⁾, la prevalencia de síndrome metabólico (criterios de la OMS) era del 23% para los hombres y del 12% para las mujeres. La prevalencia en otros estudios europeos^(14,15) osciló entre el 13% y el 33% (criterios de la NCEP-ATP III). Nosotros hemos examinado la prevalencia del síndrome metabólico en la Comunidad de Madrid en una población comprendida entre 31 y 70 años (n = 1.344)⁽¹⁾. La prevalencia del síndrome metabólico (criterios de la NCEP-ATP III) fue del 25% (intervalo de confianza [IC] 95%: 21-28%)⁽¹⁾ (Figura 1). Esta prevalencia es similar a la estadounidense. La prevalencia del síndrome metabólico aumenta en la población mayor de 60 años hasta un 50%.

El valor clínico del síndrome metabólico ha sido recientemente cuestionado^(7,16,17). Así, aunque el concepto de síndrome metabólico guíe a los médicos en la búsqueda de factores de riesgo cardiovascular y enfermedades asociadas⁽⁶⁾, una declaración conjunta de la ADA y la American Heart Association (AHA)⁽¹⁷⁾ advirtió que el síndrome metabólico era una entidad mal caracterizada, con un valor incierto como instrumento de estratificación del riesgo para predecir la enfermedad cardiovascular.

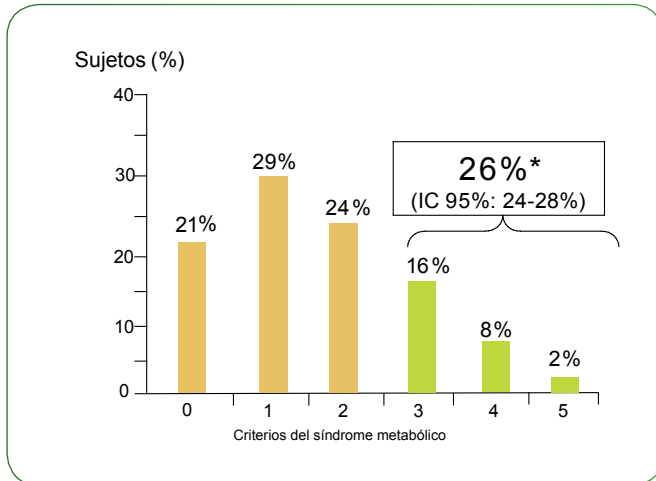


Figura 1. Estudio *MADRIC*. Prevalencia global y ajustada por edad y sexo de los componentes del síndrome metabólico en 1.344 sujetos⁽¹⁾.
* Prevalencia ajustada: 24% (IC 95%: 22-26).

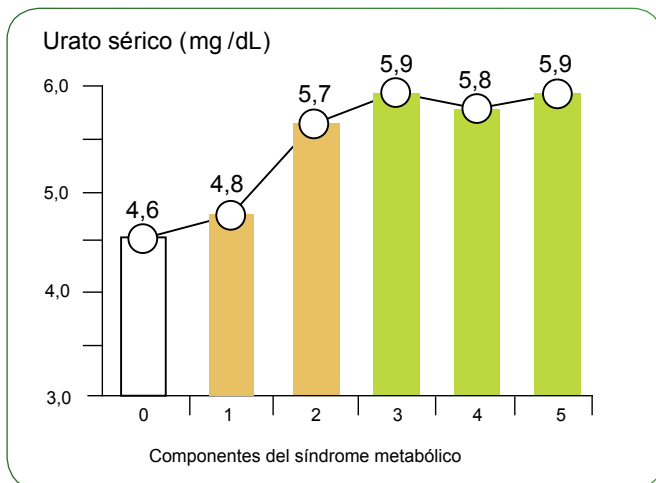


Figura 2. Uricemia según los componentes del síndrome metabólico.

Específicamente, esta declaración sugirió que los sujetos con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad cardiovascular deberían ser excluidos de la definición del síndrome metabólico, ya que su inclusión no proporcionaba ninguna información adicional clínicamente útil para dirigir el tratamiento más allá de las guías clínicas habituales. Además, esto cuestionó el valor del síndrome metabólico como predictor de diabetes mellitus de tipo 2 en sujetos con intolerancia a la glucosa subyacente.

En el *San Antonio Heart Study*⁽¹⁸⁾, estudio poblacional de 2.559 pacientes (de entre 25 y 64 años de edad), se realizó un seguimiento clínico durante un tiempo medio de 7,4 años a sujetos con síndrome metabólico. El diagnóstico de síndrome

metabólico se asoció a un riesgo significativo de enfermedad cardiovascular, en particular en hombres mayores de 45 años y en mujeres mayores de 55 años. Además, el síndrome metabólico predijo diabetes mellitus de tipo 2 subyacente a intolerancia glucémica aislada. En los últimos años, varios estudios poblacionales han confirmado la capacidad del síndrome metabólico de predecir la enfermedad coronaria y cerebrovascular⁽¹⁹⁻²¹⁾, incluso en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica preexistente⁽²²⁾. Por tanto, nosotros creemos que el concepto de síndrome metabólico es de gran valor clínico, ya que establece una relación entre la obesidad, la resistencia insulínica, la diabetes mellitus de tipo 2 y la enfermedad cardiovascular, análoga a la relación que existe entre el tabaco y el cáncer de pulmón⁽⁷⁾.

URATO SÉRICO Y SÍNDROME METABÓLICO

Desde hace mucho tiempo la hiperuricemia se reconoce como hallazgo común en sujetos con el síndrome metabólico⁽²⁾. En pacientes con síndrome metabólico, los niveles medios de urato sérico suelen ser, aproximadamente, de 0,5 a 1,5 mg/dL más elevados que en los sujetos controles^(1,23,24). Así, en nuestro estudio, la diferencia entre la uricemia media de los sujetos sin criterio alguno de síndrome metabólico y la de los que presentan síndrome metabólico establecido (3 o más criterios) fue de 1,3 mg/dL (**Figura 2**). El urato sérico aumenta a medida que se incrementa el número de componentes del síndrome metabólico^(15,24,25), incluso cuando se ajusta frente a varios factores de confusión como la edad, el género, el aclaramiento de creatinina, el uso de diuréticos y el consumo de alcohol.

En nuestro estudio poblacional⁽¹⁾, el urato sérico medio aumentó desde 5,0 mg/dL en individuos sin ninguno de los componentes del síndrome metabólico hasta un valor medio de 5,9 mg/dL en los pacientes con 3 componentes definitivos de síndrome metabólico (**Tabla 1**) (criterios de la NECP-ATP III). El urato sérico, sin embargo, no aumentó en pacientes con más de 3 componentes del síndrome metabólico. Para investigar la relación entre síndrome metabólico e hiperuricemia, en el año 2007 se realizó un estudio poblacional en China con 2.374 sujetos. Los hombres con hiperuricemia tenían un riesgo 1,64 veces superior de presentar síndrome metabólico que los hombre sin hiperuricemia⁽²⁶⁾.

Otro aspecto de la relación existente entre el urato sérico y el síndrome metabólico es que su prevalencia muestra un aumento gradual a medida que lo hacen los niveles de urato sérico. Un análisis reciente de los datos de *NHANES III*⁽²⁷⁾ mostró que la prevalencia del síndrome metabólico se incrementa consi-

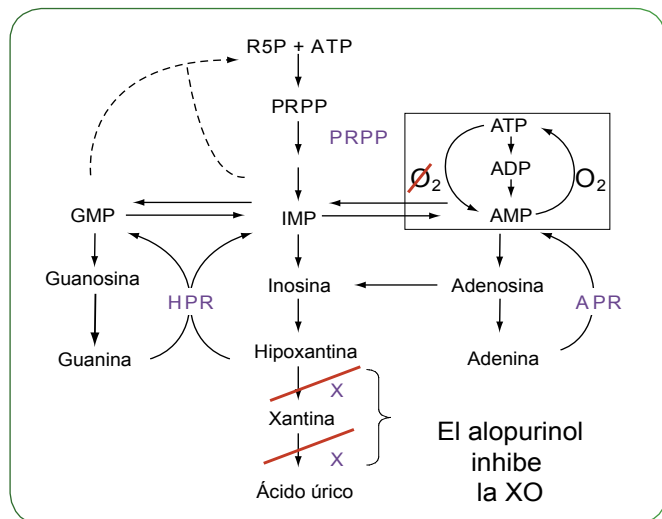


Figura 3. Vías metabólicas de formación del ácido úrico. APRT: adenosín fosforribosil transferasa; HPRT: fosforribosiltransferasa; IMP: inosina monofosfato; PRPP: 5 fosforribosil-1-pirofosfato; R5P: ribosa 5 fosfato; XO: xantina oxidasa.

derablemente con el aumento de los niveles de urato sérico. La prevalencia de los componentes de síndrome metabólico (criterios de la NECP-ATP III) oscila entre un 19% (IC 95%: 17-21%) para niveles de urato sérico menores de 6,0 mg/dL, y un 71% (IC 95%: 51-90%) para niveles de urato a partir de 10,0 mg/dL. Además, la prevalencia del síndrome metabólico fue 2 veces mayor en pacientes con gota (63%; IC 95%: 52-74%) que en individuos sin gota (25%; IC 95%: 24-27%)⁽²⁸⁾. En otro estudio⁽²⁹⁾, un incremento de una desviación estándar en el urato sérico se asoció en ambos sexos con una probabilidad mayor del 35% de padecer síndrome metabólico, independientemente de otros 10 factores de riesgo relacionados con el síndrome metabólico. Aunque en la mayoría de los estudios todos los componentes del síndrome metabólico correlacionaron con los niveles de urato, la correlación más fuerte fue con el perímetro de la cintura ($r = 0,455$; $p < 0,001$)⁽¹⁾. Desconocemos por qué el acúmulo de grasa subcutánea se asocia a un aumento de la concentración sérica de uratos.

¿Por qué aumenta el urato sérico en pacientes con síndrome metabólico? En el ser humano, el ácido úrico es el producto final de metabolismo de las purinas y proviene de la conversión de la hipoxantina en xantina, y de la xantina en ácido úrico. Ambas reacciones son catalizadas por la enzima xantina oxidoreductasa, que es inhibida por alopurinol (Figura 3). La hiperuricemia puede ser el resultado de un aumento de la síntesis de ácido úrico y/o de una disminución de la excreción renal del ácido úrico. En los sujetos con síndrome metabólico,

la hiperuricemia parece secundaria a una disminución de la excreción renal de ácido úrico⁽²³⁾. Este hecho fisiopatológico se ha relacionado con un aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal mediado por la hiperinsulinemia^(30,31). En sujetos obesos e hipertensos también se ha evidenciado una menor excreción renal de ácido úrico por hiper-reabsorción de sodio⁽³²⁾. Por tanto, es posible que la menor eliminación renal de ácido úrico pueda deberse a algún componente del síndrome metabólico. Desconocemos si esta alteración del metabolismo del ácido úrico es diferente en función de los distintos fenotipos del síndrome metabólico.

Para explicar la hiperuricemia del síndrome metabólico también se ha propuesto que un incremento de la ingesta de fructosa determinaría una mayor síntesis de urato⁽³³⁾. La fosforilación hepática de la fructosa consume ATP. El AMP formado puede entrar en la vía degradativa de los nucleótidos purínicos (Figura 3) y dar lugar posteriormente a ácido úrico. Se ha propuesto que la introducción de jarabes de maíz con concentraciones mayores de fructosa (sustancia más estable y más barata que el azúcar de mesa) en EE UU ha podido contribuir al aumento de la prevalencia de los componentes del síndrome metabólico en la población⁽³³⁾. Un segundo mecanismo que puede aumentar la síntesis de ácido úrico en pacientes con el síndrome metabólico y daño orgánico es la isquemia local. La enzima xantina oxidoreductasa es activa en dos formas distintas, cada una con capacidad para sintetizar ácido úrico. La xantina deshidrogenada es la forma activa en condiciones fisiológicas y tiene más afinidad por el dinucleótido de adenina nicotinamida oxidada (NAD⁺) que por el oxígeno, como receptor de electrones. En condiciones de isquemia, la degradación de ATP aumenta (ya que la deficiencia de oxígeno determina una menor síntesis de ATP, a partir de AMP, en las mitocondrias, lo que puede favorecer la síntesis de ácido úrico. En condiciones de isquemia, además, la xantina deshidrogenasa se convierte en xantina oxidasa. Esta forma de la enzima utiliza oxígeno molecular en lugar de NAD⁺, como receptor de electrones, dando lugar a la formación del anión superóxido (O₂⁻) y peróxido de hidrógeno. De esta forma, la isquemia es una condición que favorece la formación de radicales libres de oxígeno y de ácido úrico.

La contribución relativa de la menor excreción de ácido úrico y de la superproducción de ácido úrico en pacientes con síndrome metabólico permanece indeterminada. Es posible que en situaciones de isquemia la combinación de una síntesis aumentada de ácido úrico y de una producción exacerbada de radicales libres potencie otros mecanismos deletéreos causantes de daño tisular en el sistema cardiovascular.

Recientemente, se ha comunicado en animales el papel del ácido úrico en el desarrollo del síndrome metabólico⁽³⁴⁾. La re-

captación de glucosa en el músculo esquelético de los ratones depende del aporte de insulina, que a su vez depende del flujo sanguíneo. El flujo de sangre, a su vez, está mediado por la liberación de óxido nítrico procedente de las células endoteliales. En el modelo murino, los ratones con síndrome metabólico carecían de óxido nítrico sintetasas, como reflejo de la disfunción endotelial secundaria debida a la hiperuricemia. Por otra parte, los adipocitos de los ratones expresan xantina oxidoreductasa, la cual es esencial para el proceso de adipogénesis; de hecho, en los ratones *knockout* para esta enzima, tienen la mitad de la masa adipocitaria en sus capas.

En pacientes con obesidad, hipertensión arterial o diabetes, con elevado riesgo cardiovascular, los niveles de urato sérico pueden ser considerados como un marcador de inflamación, isquemia y estrés oxidativo en el sistema cardiovascular⁽³⁵⁾. Esta hipótesis, apoyada por los resultados de varios estudios epidemiológicos (como el estudio *Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC]*^[36] y el de ictus agudo^[37]), debería ser suficiente para promover estudios experimentales y ensayos clínicos. Necesitamos grandes ensayos clínicos aleatorizados, controlados y de intervención en los que los sujetos hiperuricémicos con alto y bajo riesgo cardiovascular sean asignados a recibir un placebo o un inhibidor de la xantina oxidasa.

CONCLUSIÓN

La prevalencia del síndrome metabólico es muy alta en pacientes con aumento de la concentración sérica de uratos. Algunos estudios epidemiológicos sugieren que la hiperuricemia asintomática, en pacientes con bajo riesgo cardiovascular, probablemente se deba a una disminución del aclaramiento renal del ácido úrico. Por otra parte, la hiperuricemia en pacientes con elevado riesgo puede reflejar isquemia, estrés oxidativo e inflamación sistémica. Esta hipótesis debe verificarse mediante un ensayo clínico diseñado para reducir la concentración del urato circulante y su asociación con eventos cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez MA, Puig JG, Mora M, Aragón R, O'Dogherty P, Antón JL, et al.; MAPA (Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial) Working Group. Metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and C-reactive protein: the MADRIC (MADrid Riesgo Cardiovascular) Study. *Metabolism* 2008; 57: 1232-40.
- Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens* 2006; 24: 621-6.
- Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1505-607.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
- Balkau B, Charles MA. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Comment on the provisional report of the WHO consultation (letter). *Diabet Med* 1999; 16: 442-3.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- Johnson LW, Weinstock RS. The metabolic syndrome: concepts and controversy. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1615-20.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
- Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369: 2059-61.
- Ford ES. Risk for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-78.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
- Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al.; European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28: 364-76.
- Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, Vol S, et al.; D.E.S.I.R. Study Group. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 2003; 29: 526-32.
- Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, Akbaba M, Guvener N, Ozisik L, Karademir BM. Prevalence of the metabolic syn-

- drome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 230-4.
16. Kahn R, Buse J, Ferranini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-304.
 17. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rozza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1697-9.
 18. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 8-13.
 19. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyyssönen K, Salonen JT. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke* 2006; 37: 806-11.
 20. Bataille V, Perret B, Dallongeville J, Arveiler D, Yarnell J, Ducimetière P, Ferrières J. Metabolic syndrome and coronary heart disease risk in a population-based study of middle-aged men from France and Northern Ireland. A nested case-control study from the PRIME cohort. *Diabetes Metab* 2006; 32: 475-9.
 21. Chen HJ, Bai CH, Yeh WT, Chiu HC, Pan WH. Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 1060-4.
 22. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke* 2005; 36: 1366-71.
 23. López-Suárez A, Elvira-González J, Bascuñana-Quirell A, Rosal-Obrador J, Michán-Doña A, Escribano-Serrano J, Benítez-Rodríguez E; Grupo para el Estudio del Riesgo Vascular Alcalá (GERVA). [Serum urate levels and urinary uric acid excretion in subjects with metabolic syndrome]. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 321-4.
 24. Hjortnaes J, Algra A, Olijhoek J, Huisman M, Jacobs J, van der Graaf Y, Visseren F. Serum uric acid levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol* 2007; 34: 1882-7.
 25. Ford ES, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115: 2526-32.
 26. Chen LY, Zhu WH, Chen ZW, Dai HL, Ren JJ, Chen JH, et al. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007; 8: 593-8.
 27. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007; 120: 442-7.
 28. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 109-15.
 29. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Sari I, et al. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1055-62.
 30. Puig JG, Ruilope LM. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 869-72.
 31. Strazzullo P, Barbato A, Galletti F, Barba G, Siani A, Iacone R, et al. Abnormalities of renal sodium handling in the metabolic syndrome. Results of the Olivetti Heart Study. *J Hypertens* 2006; 24: 1633-9.
 32. Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 409-14.
 33. Nakagawa T, Tuttle K, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 80-6.
 34. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811-21.
 35. Ferroni P, Basili S, Paoletti V, Davi G. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16: 222-33.
 36. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 136-43.
 37. Weir CJ, Muir SW, Walters MR, Lees KR. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 1951-6.