



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

EL ÁCIDO ÚRICO: DE LA GOTA Y OTROS MALES

Carlos Carvajal Carvajal¹

RESUMEN:

El ácido úrico es un producto de desecho del catabolismo de las purinas en humanos y es excretado por la orina. Recientemente ha habido un renovado interés en la hiperuricemia y su asociación con un número de desórdenes clínicos además de la gota, incluyendo la preeclampsia, la enfermedad renal crónica, la hipertensión, y los eventos cardiovasculares. Adicionalmente los niveles sanguíneos elevados de ácido úrico se asocian al desarrollo del síndrome metabólico. La hiperuricemia parece tener un papel dual como factor de riesgo en estas enfermedades y como condición patológica.

PALABRAS CLAVE:

Hiperuricemia, preeclampsia, gota

ABSTRACT:

Uric acid is a waste product of purine catabolism in humans, and is excreted in urine. In recent years there has been a renewed interest in hyperuricemia and its association with a number of clinical disorders other than gout, including preeclampsia, chronic kidney disease, hypertension and cardiovascular events. Also high levels of blood uric acid have been associated with the development of metabolic syndrome. Hyperuricemia might play a double role as a risk factor for these diseases and as a pathological condition.

KEY WORDS:

Hyperuricemia, preeclampsia, gout.

INTRODUCCIÓN

En años recientes ha habido un interés renovado en la hiperuricemia y su asociación con un número de desórdenes clínicos diferentes de la gota, incluyendo la hipertensión, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad renal crónica y algunas enfermedades neurodegenerativas¹.

Ante la implicación del ácido úrico en esta variedad de patologías es importante conocer sobre su bioquímica, su papel fisiológico y los posibles mecanismos involucrados en su papel como un factor patogénico.

1. *Microbiólogo, Especialista en Química Clínica. Hospital de Guápiles. Correo electrónico: ccarvajal313@yahoo.com*
Recibido para publicación 30/11/15 Aceptado 22/01/16



BIOQUÍMICA Y METABOLISMO DEL ÁCIDO ÚRICO

El ácido úrico (AU) es el producto final del catabolismo de las purinas, bases nitrogenadas constituyentes de los ácidos nucleicos. La producción endógena de AU se da principalmente en el hígado, los intestinos y otros tejidos como los músculos, los riñones y el endotelio vascular². 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. La solubilidad del AU 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 monosódico³. 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 menor⁴. 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 heces⁵.

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 37°C y pH neutro se define como hiperuricemia⁶.

GOTA

La hiperuricemia es una condición común usualmente causada por dietas ricas en nucleótidos púricos o en proteínas o por la ingesta alta de alcohol o de fructosa⁷. Además las tiazidas y los diuréticos de asa frecuentemente causan hiperuricemia. También se puede producir hiperuricemia en diversas patologías como el síndrome de Lesch-Nyhan, la enfermedad de von Gierke, o por el tratamiento de leucemias y linfomas³.

Mención aparte merece la producción endógena de AU a partir del consumo de fructosa, presente en muchos alimentos, pues el consumo de este azúcar se ha incrementado considerablemente en Estados Unidos desde la introducción del sirope de fructosa de maíz⁷. El nivel medio de AU se ha incrementado a través de las últimas décadas y dado que la fructosa es el único azúcar capaz de aumentar los niveles de AU⁸, entonces el aumento en el nivel de AU podría ser secundario a un consumo aumentado de fructosa en la dieta.

Debido a la baja solubilidad en sangre conforme aumenta el nivel de AU por encima de 6.8 mg/dl empiezan a formarse cristales de urato monosódico. La hiperuricemia crónica puede causar la precipitación del ácido úrico en las articulaciones y en los tejidos. El depósito del urato puede ser asintomática y la deposición puede continuar silenciosamente hasta que ocurren manifestaciones clínicas tales como artritis deformante, nefrolitiasis y nefropatía crónica.

La deposición de urato es el tipo más común de artritis (especialmente en hombres) a partir de la quinta década de vida. A pesar de que la hiperuricemia es el principal factor de riesgo para la gota, solamente una minoría de los pacientes hiperuricémicos desarrolla gota, lo que sugiere que hay otros factores involucrados. Antes del primer ataque de artritis gotosa ocurre un período prolongado de hiperuricemia asintomática y después del primer ataque, los pacientes no tratados experimentarán un segundo ataque dentro de 2 años⁹.

Se ha propuesto una progresión prototípica desde la hiperuricemia asintomática hasta la artritis gotosa crónica dividida en varios estadios: 1) hiperuricemia asintomática, 2 y 3) períodos intercríticos y gota aguda y 4) gota avanzada⁵.

Los cristales de urato pueden ser reconocidos por las células fagocíticas, incluyendo células dendríticas, macrófagos y neutrófilos. Las células presentadoras de antígenos pueden detectar el ácido úrico como una de las señales endógenas proinflamatorias liberadas por células o tejidos dañados.

Los cristales de urato llevan a la activación del inflamasoma NALP3, un complejo multiproteico que media la activación de la caspasa 1 y ésta última transforma la citoquina pro IL-1 β a IL-1 β activo. Este proceso ocurre en el linaje de los monocitos/macrófagos y causa la liberación de citoquinas proinflamatorias, destacando IL-1 β , ocasionando un reclutamiento de más células inflamatorias y una amplificación de la reacción inflamatoria^{4, 10, 11}.



Un aspecto no explicado del modelo del inflammasoma-urato es cómo los cristales de urato, que parecen ser primordialmente extracelulares, logran acceder al inflammasoma intracelular. No obstante, se ha reportado que los fagolisosomas formados en los macrófagos por la captura de los cristales son inestables, permitiendo la liberación intracelular de los mismos¹².

HIPERTENSIÓN

La hiperuricemia se asocia comúnmente con la hipertensión arterial (HTA). El nivel aumentado de AU siempre precede al desarrollo de la hipertensión³. Se postula, además, que la hiperuricemia actúa tanto como factor de riesgo para la HTA y como una condición patológica incrementada por la propia HTA. Los investigadores Ofori y Odia encontraron que el nivel medio de AU es significativamente mayor en los pacientes con hipertensión que en los sujetos control y entre los pacientes hipertensos la microalbuminuria estaba presente en el 54.1% de aquellos que tenían también hiperuricemia contra un 24.6% en aquellos con AU normal¹³. Igualmente la hipertrofia ventricular izquierda era más común en los pacientes hipertensos con hiperuricemia (70.5%) que en aquellos solo hipertensos (24.6%). Estos resultados indican que un nivel aumentado de AU está asociado con daño renal en pacientes con hipertensión. El daño es causado no solo por la propia hipertensión, sino que el AU también contribuye. Resultados similares encontraron Sedaghat y colaboradores permitiéndoles concluir que la hiperuricemia está asociada independientemente con un declive de la función renal¹⁴. De hecho se postula que la hipertensión mediaría la asociación entre el AU sérico y la enfermedad renal crónica.

Se ha demostrado que la hiperuricemia causa hipertensión por vías metabólicas que involucran una reducción de la enzima óxido nítrico sintetasa a nivel renal, la estimulación del sistema renina-angiotensina y la reducción de la perfusión renal¹⁵.

PREECLAMPSIA

La preeclampsia se define como una combinación de hipertensión *de novo* y proteinuria ocurriendo después de la semana 20 de gestación¹⁶. La placenta es central a la patogénesis de esta patología, pues la preeclampsia solamente ocurre en presencia de la placenta¹⁷. El trofoblasto modifica su fenotipo a través de la gestación, cambiando de un estado proliferativo a un estado invasivo, permitiendo un desarrollo placentario adecuado y una invasión de la decidua materna y de las arteriolas en espiral. La producción de óxido nítrico facilita la migración e invasión trofoblástica en modelos animales e *in vitro*¹⁸.

El AU reduce la producción de óxido nítrico en las células endoteliales y un efecto similar en el trofoblasto impediría su transformación al fenotipo invasivo imposibilitando un desarrollo adecuado de la placenta. En estudios realizados se ha determinado que un AU aumentado en el primer trimestre se asocia con un desarrollo posterior de la preeclampsia¹⁹. En el embarazo normal el AU decrece en el primer trimestre (de una media de 4.2 mg/ dl pregestacional a 3.1 ± 1.1 mg/dl en el primer trimestre) y solamente se incrementa lentamente durante la gestación hasta un valor medio de 5.1 ± 1.2 mg/dl²⁰. La hiperuricemia está presente en el 16% de mujeres con hipertensión gestacional sin proteinuria y en el 75% de mujeres con preeclampsia diagnosticada¹⁸.

La asociación de hiperuricemia se ha utilizado con fines diagnósticos en esta patología. En efecto, la determinación de la concentración de AU en mujeres embarazadas con hipertensión y sin proteinuria después de la semana 20 de embarazo tiene importancia diagnóstica y pronóstica en el caso de la preeclampsia tal y como lo indican Johnson y colaboradores basándose en un estudio hecho por Bellini *et al*²¹. El AU confería un riesgo de 8 a 9 veces para la preeclampsia y de 1.6 a 1.7 veces para la patología SGA de infantes (SGA, del inglés "small-for-gestational-age infants"). El análisis ROC mostró que un AU de 5.2 mg/dl confería una excelente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y pronóstico de las patologías citadas anteriormente. Los autores concluyen que la medición de AU es clínicamente útil y debe ser parte de la evaluación de la mujer embarazada presentando hipertensión, pero específicamente en la embarazada de primer parto, después de la semana 20 de embarazo.



ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La hiperuricemia se asocia con la enfermedad renal y cardiovascular. De hecho algunos investigadores ubican al ácido úrico como un ingrediente clave en el síndrome metabólico cardio-renal². Los niveles altos de AU se asocian con un empeoramiento de la función renal²². Cada unidad de aumento del ácido úrico disminuye la tasa de filtración glomerular y los pacientes hipertensos con AU elevado (> 6.0 mg/dl) tienen un riesgo mayor de tres veces de desarrollar enfermedad renal crónica que los hipertensos con AU normal¹⁴. El investigador italiano Gianni Bellomo después de ajustar para diversos factores encontró que niveles de AU mayores a 7.0 mg/dl se asociaban a un riesgo significativo de desarrollar enfermedad renal crónica en estadio 3. Además, el riesgo se incrementaba linealmente hasta un nivel de 7.0 mg/dl y a valores superiores el riesgo se incrementaba en forma mayor²³.

El ácido úrico se asocia también a la enfermedad cardiovascular (ECV) y se le ubica como un factor independiente de riesgo cardiovascular⁵. La elevación del AU es predictiva de aterosclerosis y ECV⁽¹⁾. Hay evidencia que indica que la hiperuricemia predispone a la formación de la placa de ateroma²⁴. El riesgo de muerte por causas cardiovasculares se incrementa gradualmente conforme aumenta el nivel de AU, de modo que los pacientes con niveles mayores a 7.1 mg/dl tienen tasas de mortalidad muy superiores a aquellos que tienen un nivel normal de AU⁵.

Un grupo de investigadores mexicanos en un estudio realizado con trabajadores universitarios encontró que los individuos ubicados en el tercil más alto de valores de AU tenían un 40% más de probabilidad de presentar riesgo cardiovascular a 10 años plazo comparado con el grupo de individuos del tercil más bajo. Esta asociación se mantenía después de controlar el efecto de la actividad física, el consumo de alcohol y la historia familiar de infarto al miocardio²⁵.

Los mecanismos implicados en el daño cardiovascular y renal son diversos: activación inapropiada del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el aumento del estrés oxidativo, la disfunción endotelial por una disminución del óxido nítrico y las respuestas inmunes e inflamatorias mal adaptativas^{1, 2, 22, 26}.

ACIDO ÚRICO Y SÍNDROME METABÓLICO

Hay una estrecha relación entre los niveles de ácido úrico y la presencia del síndrome metabólico (SM) y de varios de sus componentes. La evidencia apunta a que el AU puede predecir el desarrollo de SM, de la obesidad y de la diabetes^{3, 15, 25, 27}. También hay una relación entre la dislipidemia y los niveles de AU, encontrándose una fuerte asociación entre los niveles de triglicéridos y los niveles elevados de AU²⁸. En efecto, el AU puede estimular la lipogénesis hepática y el mecanismo implicado parece ser mediado por un estrés oxidativo intracelular y mitocondrial dependiente del AU²⁹. El estrés oxidativo reduciría la actividad de una enzima del Ciclo de Krebs, la enzima aconitasa, resultando en una acumulación de citrato. La acumulación de este metabolito causaría su transporte fuera de la mitocondria y la activación de las enzimas ATP citrato liasa, acetil CoA carboxilasa y sintetasa de ácidos grasos, llevando a la síntesis de ácidos grasos.

Es importante indicar que un grupo de investigadores ha señalado que mecanismos claves de la dislipidemia y de la intolerancia a la glucosa pueden originarse en el cerebro, especialmente en el hipotálamo, a causa de que múltiples cambios hipotalámicos pueden anteceder a la aparición de la obesidad y de la diabetes²⁹. Lu y colegas han reportado que una alimentación rica en AU se asociaba con gliosis en el hipotálamo de ratas y que estas ratas, con niveles aumentados de AU por la dieta, exhibían una concentración sanguínea significativamente mayor de glucosa y de insulina que ratas control recibiendo una alimentación normal²⁷. Los investigadores mencionados sugieren que una elevación transitoria del AU ocasionaría una respuesta protectora de las células gliales, pero que una hiperuricemia crónica excedería la capacidad de las células gliales para controlar el daño, de tal modo que se generarían un proceso inflamatorio crónico y una gliosis reactiva en el hipotálamo.



A nivel molecular los trabajos de varios investigadores destacan la importancia de la vía NF- κ B para causar daño a las células beta del páncreas, contribuyendo de ese modo a la intolerancia a la glucosa inducida por las dietas altas en AU³⁰. Lu y colaboradores descubrieron que el uso de un inhibidor de NF- κ B protegía contra la intolerancia a la glucosa inducida por una dieta alta en AU²⁷. Asimismo el AU induce inflamación renal, específicamente en las células tubulares, mediante la activación de la misma vía³¹.

Además, la hiperuricemia lleva a la disfunción endotelial, que ocasiona menor disponibilidad de óxido nítrico y conduciendo finalmente a un estado de resistencia a la insulina³². No debe olvidarse que la obesidad y la resistencia a la insulina son causas primarias del SM.

Un riesgo aumentado en 1.6 veces para el SM fue observado en individuos con niveles de AU en el cuartil mayor comparado con el cuartil más bajo³³. En concordancia con lo anterior Yang *et al* encontraron un incremento en la incidencia del SM conforme aumentaba el valor del AU agrupado en terciles³⁴.

ACCIÓN ANTIOXIDANTE VERSUS ACCIÓN PROOXIDANTE.

El AU y el ácido ascórbico son considerados los dos antioxidantes más importantes del plasma, teniendo el AU un nivel plasmático seis veces mayor que el ácido ascórbico. El AU puede reaccionar con una variedad de oxidantes incluyendo anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo³⁵. No obstante, a nivel intracelular este ácido puede ejercer un efecto prooxidante por medio de la vía de la enzima NADPH oxidasa que puede llevar a la célula hasta un estado de estrés oxidativo²³. Sánchez-Lozada y colaboradores han demostrado que el AU incrementa significativamente la producción de radicales libres derivados del oxígeno, que van a disminuir la biodisponibilidad del óxido nítrico.

La senescencia y la apoptosis de las células endoteliales de vena de cordón (HUVEC), inducidas por el AU, son disminuidas significativamente por sustancias antioxidantes como el N-acetilcisteína, demostrando que algunos de los efectos intracelulares del ácido úrico son ocasionados por su papel como agente oxidante intracelular^{22, 36}.

Debido a su acción deletérea como prooxidante el AU plasmático es un marcador circulante de daño oxidativo en una variedad de condiciones patológicas, incluyendo el daño hepático isquémico, la hiperlipidemia, la falla cardíaca crónica, el daño por isquemia-reperfusión, la aterosclerosis y la diabetes^{1, 37, 38, 39}.

CONCLUSIONES.

El ácido úrico es un producto del catabolismo de las purinas. La hiperuricemia se ha asociado a múltiples patologías sistémicas (hipertensión, enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular) y a otras patologías más localizadas como la gota y la preeclampsia. Además guarda una relación estrecha con el síndrome metabólico.

El ácido úrico parece tener un papel dual en muchas de estas patologías, es a la vez factor de riesgo y factor patogénico. El AU tiene un papel dual como antioxidante plasmático, pero también como agente prooxidante intracelular y en este segundo papel se enmarca su posible efecto patológico.

REFERENCIAS.

1. Billiet, L., Doaty, S., Katz, J. & Velasquez, M. (2014). Review of hiperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatology*, 1-7.
2. Chaudhary, K., Malhotra, K. & Sowers, J. (2013). Uric acid-key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med*, 3, 208-220.



3. Jin, M., Yang, F., Yang, I., Yin, Y. & Luo J. (2012). Uric acid, hiperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci*, 17, 656-669.
4. Tausche, A. K., Jansen, T., Schröder, H. E., Bornstein, S., Aringer, M. & Müller, U. (2009). Gout-current diagnosis and treatment, *Dtsch Arztebl Int*, 106, 34-35, 549-555.
5. Grassi, D., Ferri, L., Desideri, G., Di Giosia, P., Cheli, P., et al. (2013). Chronic hiperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Current Pharmaceutical Design*, 19, 2432-2438.
6. Richette, P. & Bardin, T. (2010). *Gout. Lancet*, 375, 9711, 318-328.
7. Rho, Y., Zhu, Y. & Choi, H. (2011). The epidemiology of uric acid and fructose. *Semin Nephrol*, 31, 5, 410-419.
8. Soltani, Z., Rasheed, K., Kapusta, D. & Reisin, E. (2013). Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury and cardiovascular diseases: Is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep*, 15, 3, 175-181.
9. Terkeltaub, R. (2003). Clinical Practice. *Gout. N Engl J Med*, 349, 1647-1655.
10. Gustaffson, D. & Unwin, R. (2013). The Pathophysiology of hyperuricaemia and its posible Relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrology*, 14, 1-9.
11. Denoble, A., Huffman, K., Stables, T., Kelly, S., Hershfield, M., McDaniel, G., et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *PNAS*, 108, 5, 2088-2093.
12. Ghaemi, F. & Shi, Y. (2011). The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. *Curr Rheumatol Rep*, 13, 2, 160-166.
13. Ofori, S. & Odia, O. (2014). Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension. *Vascular health and risk management*, 10, 253-261.
14. Sedaghat, S., Hoorn, E., Van Rooij, F. Hofman, A., Franco, O., et al. (2013). Serum uric acid and chronic kidney disease: the role of hypetension. *PLOS ONE*, 8, 1-9.
15. Soltani, Z. Rasheed, K., Kapusta, D. & Reisin, E. (2013). Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hipertensión, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep*, 15, 3, 175-181.
16. Sibai, B., Dekker, G. & Kupfermine, M. (2005). Pre-eclampsia. *Lancet*, 365, 785-799.
17. Najlayan, M. & Kaarumanchi, A. (2013). New developments in the pathogenesis of preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis*, 20, 3, 265-270.
18. Bainbridge, S. & Roberts, J. (2008). Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta*, 29 (Suppl A), S67-S72.
19. Laughon, S., Catov, J., Powers, R., Roberts, J. & Gandley, R. (2011). First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens*, 24, 4, 489-495.



20. Powers, R., Bodnar, L., Ness, R., Cooper, K., Gallaher, M., *et al.* (2006). Uric concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hiperuricemia at delivery. *Am J Obstetrics and Gynecology*, 194, 1, 160-166.
21. Johnson, R., Kanbay, M., Kang, D. H., Sánchez, L. G. & Feig, D. (2011). Uric acid: A clinically marker useful marker to distinguish preeclampsia from gestational hypertension. *Hypertension*, 58, 4, 548-551.
22. Kang, D. H. & Ha, S. K. (2014). Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press*, 12, 1-6.
23. Bellomo, G. (2013). Uric acid and chronic kidney disease: a time to act? *World J Nephrol*, 2, 2, 17-25.
24. So, A. & Thorens, B. (2010). Uric acid transport and disease. *Journal of Clinical Investigation*, 120, 6, 1791-1799.
25. Cerecero, P., Hernández, B., Denova, E., Valdés, R., Vásquez, G., Camarillo, E., *et al.* (2013). Association between serum uric acid levels and cardiovascular risk among University workers from the state of México: A nested case-control study. *BMC Public Health*, 13, 245-255.
26. Sautin, Y. & Johnson, R. (2008). Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 27, 6, 608-619.
27. Lu, W., Xu, Y., Shao, X., Gao, F., Li, Y., Hu, J., *et al.* (2015). Uric acid produces an inflammatory response through activation of NF- κ B in the hypothalamus: implications for the Pathogenesis of metabolic disorders, *Scientific Reports*, 5, 1-13.
28. Yadav, D., Lee, E. S., Kim, H. M., Lee, E. Y., Choi, E. & Chung, C. H. (2013). Hyperuricemia as a potential determinant of metabolic syndrome. *J lifestyle Medicine*, 3, 2, 98-106.
29. Thaler, J. P., Yi, C. X., Schur, E., Guyener, S., Hwang, B., Dietrich, M., *et al.* (2012). Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*, 122, 153-162.
30. Jia, L., Ding, Y., Shen, Y., Shi, X., Ren, W., Wan, M., *et al.* (2013). Hyperuricemia causes pancreatic b-cell death and dysfunction through NF- κ B signalling pathway. *PLOS ONE*, 8, 10, 1-12.
31. Zhou, Y., Fang, L., Jiang, L., Wen, P., Cao, H., He, W., *et al.* (2012). Uric acid induces renal inflammation via activating tubular NF- κ B signalling pathway. *PLOS ONE*, 7, 6, 1-10.
32. Johnson, R., Nakagawa, T., Sánchez, G., Shafiu, M., Sundaram, S., Le, M., *et al.* (2013). Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*, 62, 3307-3316.
33. Ryu, S., Chang, Y., Zhang, Y., Kim, S. G., Cho, J., Son, H. J., *et al.* (2012). A cohort study of hiperuricemia in middle-aged South Korean men. *Am J Epidemiol*, 175, 133-43.
34. Yang, T., Chu, CH., Bai, CH., You, S. L., Chou, Y. C., Chou, W. Y., *et al.* (2012). Uric acid level as a risk marker for metabolic syndrome: A Chinese cohort study. *Atherosclerosis*, 220, 525-31.
35. Gersch, C., Palii, S., Imaram, W., Kim, K. M., Karamanchi, A., Angerhofer, A., Johnson, R., *et al.* (2009). Reactions of peroxynitrite with uric acid: formation of reactive intermediates, alkylated products and triuret, and in vivo production of triuret under conditions of oxidative stress. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 28, 2, 118-149.



36. Sánchez, L. G., Soto, V., Tapia, E., Ávila, C., Sautin, Y., Nakagawa, T., *et al.* (2008). Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hiperuricemia. *Am J Physiol*, 295, F1134-1141.
37. Ruggiero, C. A., Cherubini, A. & Ble, A. (2006). Uric acid and inflammatory markers. *European Heart Journal*, 27, 10, 1174-1181.
38. Ruggiero, C., Cherubini, A. & Miller, E. (2007). Usefulness of uric acid to predict changes in C-reactive protein and interleukin-6 in 3-year period in Italians aged 21 to 98 years. *American Journal of Cardiology*, 100, 1, 115-121.
39. Lyngdoh, T. P., Marques, P. F. & Paccaud, F. (2011). Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based colaus study, *PLOS ONE*, 6, 5, 100-113.