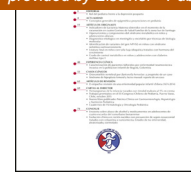




REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



ARTÍCULO ORIGINAL

Hiperuricemia y componentes del síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos



Carlos Castillo-Durán^{a,*}, Cecilia Sepúlveda A.^b, Aníbal Espinoza G.^a,
María Jesús Rebollo G.^c y Catalina Le Roy O.^{a,d}

^a Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Campus Centro, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago, Chile

^c Servicio de Pediatría, Hospital San Borja Arriarán, Santiago, Chile

^d Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 15 de junio de 2015; aceptado el 30 de julio de 2015

Disponible en Internet el 21 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Obesidad;
Niños;
Adolescentes;
Ácido úrico sérico;
Hiperuricemia;
Síndrome metabólico

Resumen

Introducción: La hiperuricemia se ha observado como una alteración metabólica adicional en pacientes adultos obesos, pero es poco conocida su magnitud en pacientes pediátricos.

Objetivos: Analizar la asociación entre ácido úrico sérico (AUS) con magnitud de la obesidad general y visceral y con otras mediciones bioquímicas en niños y adolescentes obesos de Santiago, Chile.

Sujetos y método: En un estudio transversal se evaluaron 770 niños (edades: 6-15 años) de un colegio público de Santiago, Chile, encontrando 227 obesos (29%) (IMC > 2 DE, estándares OMS). Se seleccionaron aleatoriamente 90 niños y aceptaron participar 77, sin otras enfermedades crónicas. Se evaluó: peso, talla, perímetro abdominal, adiposidad visceral con ultrasonografía abdominal y mediciones metabólicas: insulinemia, glucemia (HOMA), lípidos séricos, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa (ALT) y AUS.

Resultados: Las concentraciones de AUS fueron $0,200 \pm 0,065$ mmol/l. El AUS fue mayor en niños con valores de hiperinsulinismo (ajustado según edad): $0,221 \pm 0,075$ vs $0,183 \pm 0,054$ mmol/l ($p < 0,01$), sin diferencias según HOMA; las diferencias también se observaron según ALT ($>$ vs $<$ 26 U/ml): $0,238 \pm 0,070$ vs $0,178 \pm 0,054$ mmol/l, $p < 0,001$; la regresión logística controlando por sexo, edad e intensidad de la obesidad mostró solo las ALT asociadas a aumento de AUS. No hubo asociación de mayor AUS con magnitud de IMC, adiposidad visceral o hígado graso.

Conclusiones: Los niños y adolescentes obesos de Santiago, Chile, tienen una uricemia mayor en asociación a un aumento de la actividad de la enzima ALT e hiperinsulinismo. Se justifica analizar uricemia en el estudio de niños obesos y en su seguimiento.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ccastd@med.uchile.cl (C. Castillo-Durán).

KEYWORDS

Obesity;
Children;
Adolescents;
Serum uric acid;
Hyperuricaemia;
Metabolic syndrome

Hyperuricaemia and metabolic syndrome in obese children and adolescents**Abstract**

Introduction: Hyperuricaemia has been suggested as an additional metabolic factor in adult obese patients, but it has not been sufficiently studied in paediatric.

Objectives: To assess the relationship between serum uric acid levels (SUAL) with the level of general and visceral obesity, and other biochemical parameters in children and adolescents of Santiago, Chile.

Subjects and method: A cross sectional study was conducted on 770 children and adolescents (ages: 6-15 y.) from a public school in Santiago, Chile, of whom 227 (29%) were obese (BMI > 2 SD, WHO growth standards). Ninety subjects were randomly selected and 77 with no other chronic disease (41 males) accepted to participate. Data was collected on weight, stature, abdominal circumference (AC), visceral adiposity using ultrasound, and other biochemical measurements including fasting glucose, insulin, serum lipids, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and SUAL.

Results: The mean SUAL was 0.200 ± 0.065 mmol/L, and was increased in children with hyperinsulinism (adjusted by age: 0.221 ± 0.075 vs 0.183 ± 0.054 mmol/L; $P < .01$), with no significant differences according to HOMA. Differences were also found between children with ALT > or < 26 U/mL: 0.238 ± 0.070 vs 0.178 ± 0.054 mmol/L, $P < .001$. The logistic regression showed the increased SUAL was only associated with increased ALT. No significant differences were found in general or visceral adiposity measurements or fatty liver.

Conclusions: Children and adolescents from Santiago, Chile have higher uric acid serum uric acid levels as well as an association with increased ALT and insulin. It is demonstrated in this study that uric acid should be measured in obese children and adolescents, and in their follow up.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los niños y adolescentes obesos presentan frecuentes alteraciones metabólicas asociadas a sus signos clínicos. El denominado síndrome metabólico fue descrito inicialmente para adultos jóvenes como un conjunto de alteraciones clínicas y metabólicas, con un valor predictivo para el riesgo de diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular en edades más avanzadas: perímetro abdominal aumentado, aumento de presión arterial sistólica y diastólica, hipertrigliceridemia, disminución de colesterol HDL e hiperglucemia. Este conjunto de alteraciones propuestas ha sido también estudiado en poblaciones pediátricas y parece tener también un buen valor predictivo para esas condiciones de la vida adulta en escolares y adolescentes¹⁻³.

Diversos estudios han mostrado que las mediciones de obesidad general (IMC) tienen una menor asociación con riesgo de alteraciones metabólicas propias del síndrome metabólico; el perímetro abdominal, y mejor aún las mediciones ultrasonográficas de adiposidad intraabdominal, son mejores indicadores de esas alteraciones que el IMC³⁻⁶.

Se han propuesto otras alteraciones metabólicas también asociadas al síndrome metabólico en la adultez, entre ellas la hiperuricemia⁷⁻¹³, pero estas han sido poco estudiadas en las edades pediátricas y no disponemos información en el ámbito nacional.

El objetivo de este estudio fue analizar la asociación entre concentraciones séricas de ácido úrico con indicadores de obesidad general, de adiposidad visceral, y con otras

mediciones bioquímicas relacionadas con el síndrome metabólico en escolares y adolescentes obesos.

Sujetos y método

Estudio transversal, prospectivo. Se evaluaron 770 escolares y adolescentes, con edades de 6-15 años (rango en el cual se ha estudiado el valor pronóstico de los componentes del síndrome metabólico), asistentes a un colegio que atiende a niños de estratos socioeconómicos bajos (seleccionado por cercanía geográfica al hospital base) de Santiago, Chile. Se excluyeron aquellos que presentaran: diabetes mellitus I o II, enfermedades neurológicas en tratamiento con anticonvulsivantes, depresión, que recibieran medicamentos hipolipidemiantes o antiinflamatorios u hormona del crecimiento o análogos de LH-RH, o corticoides de uso crónico. Se encontraron 227 niños (29%) con un IMC > 2 z de los estándares OMS. De estos niños se seleccionaron de forma aleatoria 90 niños a cuyos padres se les solicitó un consentimiento escrito e informado (más asentimiento a aquellos niños > 8 años); finalmente 77 niños y adolescentes fueron incorporados al estudio.

El tamaño muestral fue calculado según el coeficiente de correlación entre adiposidad visceral e insulinemia basal observado por Goran et al.¹⁴; se utilizó un error alfa de 5% y un poder de 80%. La muestra requerida para el estudio fue de 75 individuos y se consideró un 15% de posibles pérdidas.

Se les midió en condiciones estandarizadas: peso, estatura, perímetro abdominal (1 cm por encima de las crestas ilíacas), presión arterial; desarrollo puberal acorde a los criterios de Tanner.

La adiposidad visceral se evaluó por ultrasonografía abdominal, midiendo el segmento columna vertebral-borde interno del músculo recto anterior y la presencia de hígado graso. Fue realizada por un mismo médico radiólogo infantil entrenado en un mismo equipo ultrasonográfico ATLHDI 3000, con un transductor sectorial electrónico 3,5 MHz, Phillips®, las medidas se repitieron 3 veces, consignándose el promedio. La técnica consideró a: transductor a 1 cm cefálico del ombligo en la línea xifo-umbilical ejerciendo la mínima presión para visualizar la vértebra, congelamiento de la imagen en expiración y medición del segmento con los calibradores electrónicos; el segmento fue medido entre la cara ventral de la 4.^a-5.^a vértebra lumbar y la interfase de la grasa-músculo recto anterior^{6,12}. La presencia de hígado graso se evaluó comparando la ecogenicidad hepática con la del riñón ipsilateral y se categorizó como normal o sospecha de hígado graso (hiperecogenicidad evidente).

Las mediciones metabólicas en ayunas fueron: insulínemia basal, glucemia (HOMA), lípidos séricos, enzimas aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT) y uricemia. La estimación de insulina se hizo mediante radioinmunoanálisis (kit RIA DCP, LA, USA), clasificándose como hiperinsulinismo en los sujetos prepúberes con insulina basal ≥ 10 uUI/ml y en los púberes ≥ 15 uUI/ml¹⁵.

Los triglicéridos fueron medidos con la técnica de ATP peroxidasa (kit de reactivos 7D74). Se consideró hipertrigliceridemia a triglicéridos plasmáticos ≥ 100 mg/dl. El colesterol HDL fue medido directamente (kit 3 K 33HDL/1E68 calibrador HDL). De acuerdo a los criterios de Cook et al.¹ consideramos riesgo cardiovascular el colesterol HDL ≤ 40 mg/dl.

La uricemia se midió de acuerdo al método de la uricasa descrito por Trivedi y Kabasakalian^{16,17}.

El estudio fue previamente aprobado por el Comité de Ética en investigación del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile. Se les solicitó firmar a los padres y niños (> 8 años) un consentimiento-asesentimiento escrito e informado.

El análisis estadístico incluyó estadística descriptiva, correlación lineal de Pearson, «t» de Student para evaluar diferencias entre variables continuas paramétricas; se efectuaron diversos modelos de regresión múltiple logística para estudiar asociaciones entre variables clínicas y uricemia categorizadas. Además se llevaron a cabo curvas ROC de sensibilidad-especificidad para analizar los puntos de corte más adecuados para asociaciones entre transferasas con hígado graso ecográfico, distancia ecográfica columna-músculo recto anterior o insulínemia, o entre uricemia y las otras variables metabólicas.

Resultados

Las características de los niños y adolescentes estudiados se muestran en la [tabla 1](#).

Tabla 1 Características de los niños y adolescentes obesos chilenos estudiados (n = 77)

	x \pm DE	Límites
Edad (años)	10,1 \pm 2,2	6,0–15,5
Sexo (M/F)	35/42	
Talla (cm)	140 \pm 10,0	1,70–1,11
IMC (puntuación z)	4,0 \pm 1,4	1,3–7,5
Perímetro abdominal (cm)	86,9 \pm 9,8	66,0–111,0
SCM (cm)	5,4 \pm 1,0	3,1–8,1
Colesterol total (mg/dl)	163,5 \pm 38,3	106–389
Col. HDL (mg/dl)	43,5 \pm 7,1	28–63
Col. LDL (mg/dl)	97,9 \pm 26,6	42–178
Triglicéridos (mg/dl)	92,1 \pm 32,6	42–189
Glucemia (mg/dl)	81,6 \pm 8,3	56–99
Insulinemia basal (uU/ml)	10,9 \pm 6,3	1,2–30,4
HOMA	2,1 \pm 1,3	0,2–7,1
Transferasa ALT (U/l)	26,3 \pm 10,7	5–83
Transferasa AST (U/l)	24,0 \pm 20,8	7–164
Uricemia (mmol/l)	0,200 \pm 0,065	0,092–0,367

Col.: colesterol; IMC: índice de masa corporal; SCM: segmento ultrasonográfico columna-músculo recto anterior.

Las concentraciones de AUS fueron $0,200 \pm 0,065$ mmol/l ($3,36 \pm 1,10$ mg/dl), sin diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres ($0,205 \pm 0,065$ vs $0,194 \pm 0,065$ mmol/L, NS). El límite superior de normalidad de nuestra muestra (x + 2 SD) fue similar al descrito para adultos ($0,319$ mmol/l = $4,92$ mg/dl); un 7% de los niños presentaron concentraciones sobre ese límite y otro 18% las tenían entre +1 y +2 z ([fig. 1](#)).

Se encontró concentraciones significativamente mayores de uricemia en niños con hiperinsulinismo, acorde con los puntos de corte sugeridos para escolares o adolescentes (normoinsulinémicos: $0,184 \pm 0,054$ vs hiperinsulinémicos: $0,221 \pm 0,076$ mmol/l; $p < 0,01$), sin diferencias significativas acorde a los diversos puntos de corte de HOMA.

Mediante análisis ROC se buscó el mejor punto de corte de sensibilidad-especificidad de transferasas AST y ALT asociadas a alteraciones de insulínemia, o a presencia de hígado graso, o de distancia ecográfica de columna-músculo recto anterior. Se encontró que > 26 U/l de ALT se asociaba mejor a presencia de hígado graso (sensibilidad de 56,8%, especificidad de 74,4%, área bajo la curva de 63%). Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la uricemia entre niños con ALT $> 0 < 26$ U/l: $0,238 \pm 0,070$ vs $0,178 \pm 0,054$ mmol/l; $p < 0,001$ ([fig. 2](#)). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de uricemia acorde a categorías de AST, o de magnitud de IMC, perímetro abdominal, perímetro abdominal/talla, mediciones ecográficas de adiposidad intraabdominal o sospecha ecográfica de hígado graso. No hubo asociación entre uricemia y valores de presión arterial sistólica (NS), o diastólica (hiperuricémicos: mayor de x + 1 z: $67,3 \pm 13,9$ vs normouricémicos: $63,0 \pm 10,2$ mm Hg, NS).

Se probaron diversos modelos de regresión múltiple logística con uricemia normal vs alterada ($> +1$ z) como variable dependiente, quedando las transferasas ALT como las

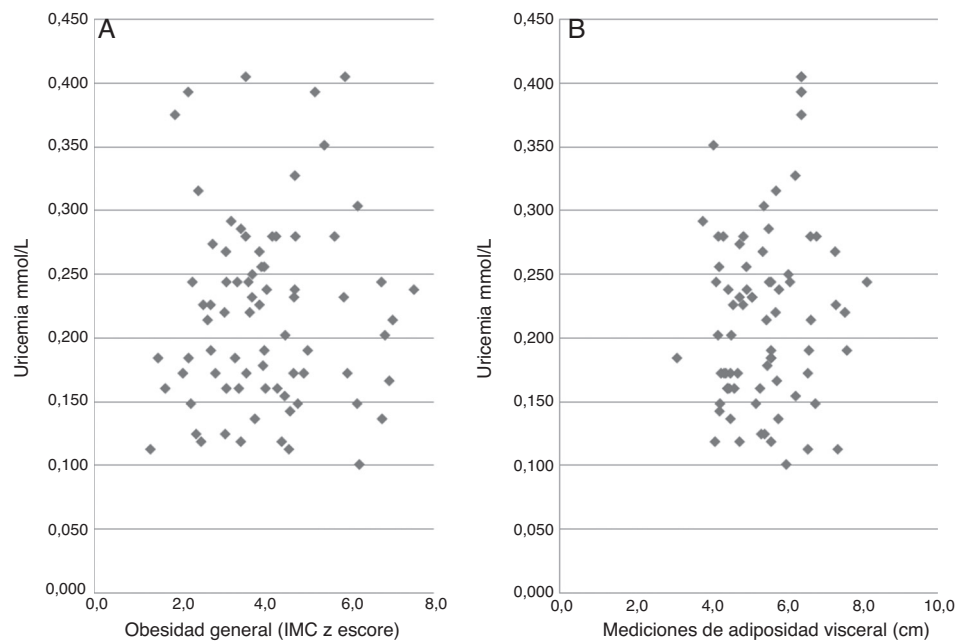


Figura 1 Correlaciones lineales de Pearson entre concentraciones séricas de ácido úrico y obesidad general (A: puntuación z IMC) o mediciones ultrasonográficas de adiposidad visceral abdominal (B: segmento columna vertebral-músculo recto anterior) en niños y adolescentes obesos chilenos.

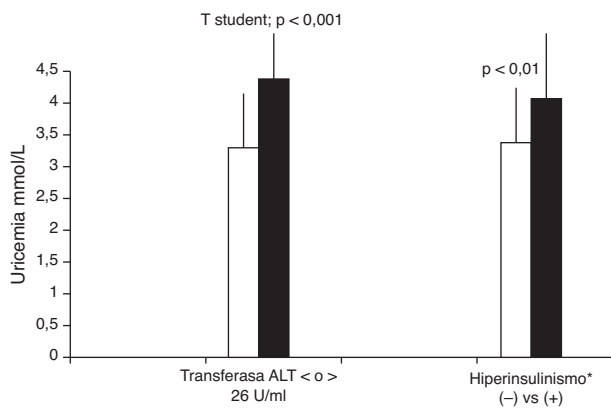


Figura 2 Concentraciones séricas de ácido úrico (mmol/l) de acuerdo a transferasa ALT > or < 26 u/ml e hiperinsulinismo en niños obesos chilenos (n = 77).

*Hiperinsulinismo se analizó como concentraciones séricas ≥ 10 uU/ml en niños ≤ 10 años y ≥ 15 uU/ml en niños ≥ 11 años.

única asociadas estadísticamente significativas ($p < 0,033$) (tabla 2).

Discusión

Nuestros resultados muestran que el aumento de la uricemia está asociado a otros parámetros metabólicos propios del síndrome metabólico, en escolares y adolescentes obesos chilenos. Si el componente metabólico mayoritariamente asociado al conjunto de alteraciones clínicas y metabólicas del síndrome metabólico son las alteraciones de insulínemia, la asociación observada entre aumento de la uricemia e hiperinsulinismo va acorde con esta fisiopatología^{7,8,18-21}. El no haber encontrado asociación entre aumento del HOMA y aumento de la uricemia puede estar asociado al hecho de que no se ha logrado demostrar en escolares, y especialmente en adolescentes, puntos de corte de HOMA concordantes con resistencia insulínica²².

En la actualidad no hay consenso para establecer puntos de corte que definan hiperuricemia en niños. Tang et al.¹³

Tabla 2 Modelo de regresión logística evaluando factores de riesgo asociados a hiperuricemia ($x + 1$ SD $> 0,243$ mmol/l) en niños y adolescentes chilenos

	Odds Ratio	Error estándar	z	p > z	95% conf.	Intervalo
z IMC	0,9737384	0,2090284	-0,12	0,901	0,6393201	1,483086
HOMA	0,7403027	0,5221984	-0,43	0,670	0,1857739	2,950082
Adipos. visc.	1,327257	0,4034341	0,93	0,352	0,7315151	2,408169
Edad	1,043584	0,1486355	0,30	0,765	0,7893912	1,379629
Transfer ALT	1,066135	0,0331174	2,06	0,039	1,003163	1,133061
Insulinemia	0,9731583	0,1365173	-0,19	0,846	0,7392215	1,281128

IMC: índice de masa corporal.

han propuesto definir hiperuricemia como el promedio + 1 DE de las concentraciones de uricemia de una población normal, acorde a la edad.

La sospecha ultrasonográfica de hígado graso y el aumento de transferasas está también asociada a alteraciones de la insulínemia^{22,23}, lo mismo que el aumento de indicadores ecográficos de adiposidad intraabdominal²⁴. Sin embargo, no observamos una asociación entre AUS con severidad de la obesidad general (IMC) o con perímetro abdominal, ni con sospecha ultrasonográfica de hígado graso.

Algunos estudios previos han observado una asociación entre aumento del AUS e incremento de la presión arterial, como parte del síndrome metabólico²⁵⁻²⁷. No observamos esta asociación en nuestros datos.

Ante el riesgo de que un aumento prolongado de la uricemia en niños obesos lleve a un riesgo de daño renal y también del endotelio vascular²⁸⁻³⁰, diversos estudios sugieren una terapia hipouricemiante con alopurinol ante concentraciones por encima de los 6,5 a 7 mg/dl³⁰.

Nuevos estudios muestran una aparente asociación de uricemia con un polimorfismo del gen de la enzima metil-tetrahidrofolato reductasa que regula las concentraciones de homocisteína plasmática, metabolito asociado al daño endotelial³¹. Esta asociación aporta más aún a intentar explicar la fisiopatología del daño vascular propia del síndrome metabólico. En el grupo estudiado por nosotros, con obesidad de intensidad moderada o severa, una fracción ya presentaba concentraciones de ácido úrico sérico anormales (> 2 z) y otra en un rango de posible riesgo entre +1 y +2 z. Sin embargo, no se encontró asociación entre valores de uricemia con los de presión arterial sistólica o diastólica, aunque un aumento del tamaño muestral pudiera llegar a dar como significativa la mayor presión arterial diastólica promedio de 4 mm Hg observada en aquellos niños con uricemia > x + 1 z, en comparación con aquellos con concentraciones inferiores a ese punto de corte.

La alta frecuencia de síndrome metabólico descrita en niños y adolescentes obesos chilenos, de hasta un 30%⁴, orienta a un proceso que se va estableciendo progresivamente en estas edades. Las alteraciones de uricemia también es probable que estén en progresión, por lo que al final de las edades pediátricas la frecuencia tanto de síndrome metabólico como de hiperuricemia podría ser más elevada aún.

El presente estudio pudiera tener limitaciones relacionadas con la representatividad del grupo de escolares seleccionados de Santiago para otros estratos socioeconómicos u otras ciudades de Chile, con diferentes bases genéticas poblacionales y diferentes patrones alimentarios. Por otra parte creemos que abre interesantes perspectivas de estudio en el futuro, principalmente relacionadas con el impacto clínico de estas alteraciones durante las edades pediátricas y sus proyecciones hacia décadas posteriores.

En resumen, nuestros datos comprueban que los escolares y adolescentes obesos de Santiago, Chile, presentan una frecuente elevación del ácido úrico sérico, en asociación con el aumento de la enzima ALT y de la insulínemia basal. Se justifica su estudio rutinario al inicio de un programa de control de la obesidad en niños y adolescentes y en su seguimiento.

Conflicto de intereses

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/asentimiento informado, comité de ética, financiación, estudios animales y sobre la ausencia de conflicto de intereses según corresponda.

Agradecimientos

Agradecemos sinceramente a Alejandra Ávila (enfermera universitaria) por su aporte en la obtención, el procesamiento y el almacenamiento de las muestras biológicas.

Referencias

1. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:821-7.
2. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet.* 2007;369:2059-61.
3. Burrows RA, Leiva L, Weisstaub G, et al. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: asociación con sensibilidad insulínica y con magnitud y distribución de la obesidad. *Rev Méd Chile.* 2007;135:174-81.
4. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:108-13.
5. Neri D, Espinoza A, Bravo A, et al. Adiposidad visceral y su asociación con lípidos séricos e insulínemia en adolescentes obesas. *Rev Med Chile.* 2007;135:294-300.
6. Reyes MJ, Espinoza AG, Rebollo MJ, Moraga FM, Mericq V, Castillo CD. Mediciones de adiposidad intraabdominal por ultrasonido y factores asociados con riesgo cardiovascular en niños obesos. *Rev Med Chile.* 2010;138:152-9.
7. Denzer C, Muche R, Mayer H, Heinze E, Debatin KM, Wabitsch M. Serum uric acid levels in obese children and adolescents: Linkage to testosterone levels and pre-metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16:1225-32.
8. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation.* 2007;115:2526-32.
9. DeBoer MD, Gurka MJ. Low sensitivity for the metabolic syndrome to detect uric acid elevations in females and non-Hispanic-black male adolescents: an analysis of NHANES 1999-2006. *Atherosclerosis.* 2012;220:575-80.
10. Kubota M, Nagai A, Tang L, Tokuda M. Investigation on hyperuricemia in children with obesity or various pediatric disorders. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011;30:1051-9.
11. Kong AP, Choi KC, Ho CS, et al. Associations of uric acid and gamma-glutamyltransferase (GGT) with obesity and components of metabolic syndrome in children and adolescents. *Pediatr Obes.* 2013;8:351-7.
12. Civantos Modino S, Guijarro de Armas MG, Monereo Mejías S, et al. Hyperuricemia and metabolic syndrome in children with overweight and obesity. *Endocrinol Nutr.* 2012;59:533-8.
13. Tang L, Kubota M, Nagai A, Mamemoto K, Tokuda M. Hyperuricemia in obese children and adolescents: The relationship with metabolic syndrome. *Pediatr Rep.* 2010;2:38-41.
14. Goran I, Bergman N, Gower A. Influence of total vs. visceral fat on insulin action and secretion in African American and white children. *Obes Res.* 2001:423-31.

15. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;144:47–55.
16. Trivedi R, Rebar L, Berta E, et al. New enzymatic method for serum uric acid at 500 nm. *Clin Chem*. 1978;24:1908–11.
17. Kabasakalian P, Kalliney S, Wescott A. Determination of uric acid in serum, with use of uricase and tribromophenol-aminoantipyrine chromogen. *Clin Chem*. 1973;19:522.
18. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, et al. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: An active component or an innocent bystander. *Metabolism*. 2006;55:1293–301.
19. Sui X, Church TS, Meriwether RA, et al. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism*. 2008;57:845–52.
20. Mangge H, Zelzer S, Puerstner P, et al. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:E71–7.
21. Cardoso AS, Gonzaga NC, Medeiros CCM, de Carvalho DF. Association of uric acid levels with components of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in overweight or obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:412–8.
22. Elizondo-Montemayor L, Ugalde-Casas PA, Lam-Franco L, et al. Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8:e79–87.
23. Hikita M, Ohno I, Mori Y, et al. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution. *Inter Med*. 2007;46:1353–8.
24. Viazzi F, Antolini L, Giussani M, et al. Serum uric acid and blood pressure in children at cardiovascular risk. *Pediatrics*. 2013;132:e93–9.
25. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: A randomized trial. *JAMA*. 2008;300:924–32.
26. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, Miller ER III, Fadrowski JJ. Uric acid level and elevated blood pressure in U.S. adolescents. National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2006. *Hypertension*. 2012;59:811–7.
27. See LC, Kuo CF, Chuang FH, et al. Serum uric acid is independently associated with metabolic syndrome in subjects with and without a low estimated glomerular filtration rate. *J Rheumatol*. 2009;36:1691–8.
28. Pacifico L, Cantisani V, Anania C, et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:45–52.
29. Wasilewska A, Tenderenda E, Taranta-Janusz K, Tobolczyk J, Stypulkowska J. Markers of systemic inflammation in children with hyperuricemia. *Acta Paediatr*. 2012;101:497–500.
30. Meléndez-Ramírez G, Pérez-Méndez O, López-Osorio C, Kuri-Alfaro J, Espinola-Zavaleta N. Effect of the treatment with allopurinol on the endothelial function in patients with hyperuricemia. *Endocr Res*. 2012;37:1–6.
31. Kimi Uehara S, Rosa G. Association of uricemia with biochemical and dietary factors in human adults with metabolic syndrome genotyped to C677 T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Nutr Hosp*. 2011;26:298–303.