

Original

La hemoglobina glucosilada como marcador de riesgo de hiperuricemia en la población general

Eva García-Escobar^{a,b,c,*}, Vidal Pérez-Valero^d, Diego Maseda^e, Sergio Valdés^a, Raquel Yahyaoui^d, Virginia Hernando^f, María Isabel Vicioso^d, María Soledad Ruiz de Adana^{a,b,c}, María Rodríguez-Espinosa^d, Gemma Rojo-Martínez^{b,c} y Federico Soriguer^{a,b,c}

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, España

^bCIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CB06/03/0018), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^cCIBERDEM CB07/08/0019, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^dLaboratorio Clínico, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, España

^eServicio de Medicina Interna, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^fMedicina de Familia, Centro de Salud de Portada Alta, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de mayo de 2010

Aceptado el 9 de septiembre de 2010

On-line el 22 de febrero de 2011

Palabras clave:

Ácido úrico sérico

Diabetes mellitus

Hemoglobina glucosilada

Glucosa

Test de tolerancia oral a la glucosa

Índice de resistencia a insulina

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Evaluar la hipótesis de que valores elevados de glucemia se asocian con menores valores séricos de ácido úrico, en 2 poblaciones independientes.

Pacientes y método: La primera población procede del Estudio Pizarra, estudio prospectivo con 1.226 sujetos que se clasificaron según su situación metabólica tras una sobrecarga oral de glucosa. Se midieron variables antropométricas, valores basales de insulina, ácido úrico y resistencia a la insulina según el Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR). La segunda muestra procede de la base de datos del Hospital Universitario Carlos Haya (Málaga), que recoge 81.754 sucesivas peticiones analíticas de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) realizadas a lo largo de 30 meses.

Resultados: En el Estudio Pizarra los valores de glucosa se relacionaron con los valores de ácido úrico en ambos sexos. En la segunda muestra los valores de ácido úrico de mujeres siguieron una relación en forma de campana con la HbA_{1c}, incrementándose hasta valores de HbA_{1c} del 7% y descendiendo a medida que la HbA_{1c} aumentaba ($p < 0,0001$). En varones se produjo un descenso lineal de los valores de ácido úrico con el incremento de la HbA_{1c} ($r = -0,19$; $p < 0,0001$), a partir de valores de HbA_{1c} del 7%. El valor de odds ratio para hiperuricemia descendió de manera continua según aumentaban los valores de HbA_{1c}.

Conclusión: Este estudio muestra en ambas poblaciones una correlación no lineal entre los valores séricos de ácido úrico y los de glucosa, HbA_{1c} y HOMA-IR, siendo esta tendencia especialmente marcada en mujeres. El riesgo de hiperuricemia y gota podría ser mayor en las personas con estados prediabéticos o con diabetes mejor controlados que en diabéticos mal controlados.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Glycosylated hemoglobin as a hyperuricemia risk marker in general population

ABSTRACT

Background and objectives: To evaluate the association between high levels of glycemia and low serum uric acid levels in two independent population-based samples.

Patients and methods: The first sample was taken from the Pizarra Study, a population-based prospective study of 1.226 persons classified according to their glycometabolic status, as measured from an oral glucose tolerance test. Variables recorded included anthropometric data, serum fasting insulin, uric acid (UA) and HOMA-IR. The second sample was obtained from the Central Laboratory Database, which includes 81,754 laboratory requests for HbA_{1c} carried out over 30 months. We selected those that included measurements of UA, triglycerides and albuminuria.

Keywords:

Serum uric acid

Diabetes mellitus

HbA_{1c}

Glucose

Oral glucose tolerance test

Insulin resistance index

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eyring@gmail.com (E. García-Escobar).

Results: In the Pizarra Study, the fasting glucose levels showed a bell-shaped relation with serum UA levels in men and more especially in women ($P < 0.0001$). In the second sample, the UA levels in women showed a bell-shaped relation with HbA_{1c}, increasing as the HbA_{1c} rose to 7% and then falling with the further increase of HbA_{1c} ($P < 0.0001$). Men experienced a linear decrease in UA levels as the HbA_{1c} rose ($r = -0.19$; $P < 0.0001$), though only with effect from HbA_{1c} values $> 7\%$. The odds ratio for hyperuricemia (≥ 6 mg/dL in women and ≥ 7 mg/dL in men) fell continuously as the HbA_{1c} levels rose. **Conclusions:** This study, undertaken in two different populations, showed that serum UA levels are non-linearly correlated with the levels of glucose, HbA_{1c} and HOMA-IR, especially in women. The risk of hyperuricemia and gout may be higher in persons with prediabetic states or with better-controlled diabetes than in persons with poorly-controlled diabetes.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hiperuricemia está relacionada con los componentes del síndrome metabólico¹. La concentración de ácido úrico (AU) ha sido directamente relacionada con la resistencia a la insulina², así como con altos valores de microalbuminuria³. Sin embargo, estudios recientes de nuestro grupo han mostrado que los valores de AU son significativamente menores tras el test de tolerancia oral a la glucosa, y que las personas con los valores de AU más bajos son aquellas que tienen los mayores valores de triglicéridos y mayor resistencia a la insulina⁴. Varios estudios han encontrado una asociación entre los grados moderados de hiperglucemia y la hiperuricemia, mientras que valores de glucosa en torno a los 180 mg/dl se asocian con menores concentraciones de AU⁵⁻⁸. Según datos recientes del estudio NAHNES III, los valores de AU en suero presentaban una relación en «forma de campana» con los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), incrementando sus valores a medida que incrementaban los valores séricos de HbA_{1c}, con su máximo en valores del 6 al 6,9% de HbA_{1c}, a partir de los cuales los valores de HbA_{1c} seguían aumentando mientras que las concentraciones de AU en suero descendían⁹.

En este estudio, hemos examinado la relación entre resistencia a insulina, glucemia, HbA_{1c} y valores de AU en suero de 2 poblaciones independientes: una base de datos poblacional procedente del Estudio Pizarra, y otra que recoge todas las determinaciones de HbA_{1c} realizadas en el Laboratorio Central del Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga a lo largo de 30 meses.

Pacientes y método

Estudio Pizarra

Se trata de un estudio prospectivo de base poblacional llevado a cabo en Andalucía. El estudio fue diseñado con el objetivo final de conocer la incidencia de diabetes mellitus (DM) y su relación con diferentes factores de exposición^{10,11}. El presente análisis está referido a la primera fase del estudio (1996-1998), la cual incluyó a 1.226 individuos con edades comprendidas entre los 18 y los 65 años, aleatoriamente seleccionados a partir del registro del censo municipal. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Carlos Haya

Todos los participantes fueron entrevistados y sometidos a un examen físico. Se les midieron el peso, talla, índice de masa corporal (IMC), presión arterial sanguínea, circunferencias de cintura y abdomen, índice cintura-cadera (ICC) y diámetro sagital del abdomen¹². Las personas con unos valores basales de glucosa en sangre menores a 7,8 mmol/l fueron sometidas al test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). Todos los sujetos fueron clasificados según los criterios de la American Diabetes Association (ADA) de 1999¹³. A cada individuo se le tomó una muestra de sangre venosa en ayunas, cuyo suero fue almacenado a -70 °C para los análisis posteriores de determinación de AU, triglicéridos e insulina.

Base de datos del Laboratorio Central del Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga

En este laboratorio se llevan a cabo todas las determinaciones analíticas de un área sanitaria que incluye 348.656 individuos.

En la base de datos realizada para los fines de este estudio se incluyeron 81.754 peticiones analíticas para medición de HbA_{1c} en sangre total realizadas entre septiembre de 2005 y diciembre de 2007. De ellas, a 64.199 se les había solicitado también la medición de AU sérico, a 29.646 la albuminuria y a 73.831 los valores de triglicéridos séricos. También se recogió el sexo, la edad, el número de solicitudes por paciente, el servicio clínico y el médico solicitante.

La HbA_{1c} se solicitó dentro de los protocolos del Servicio Andaluz de Salud (SAS) como marcador de control metabólico de DM, si bien en algunos centros ha sido también solicitada en casos de glucemia basal alterada (GBA) y de tolerancia anormal de la glucemia (TAG). Para el presente estudio fueron excluidas aquellas peticiones procedentes de pacientes con edad inferior a 5 años y superior a 95 años, así como valores por debajo del percentil 1 (p_1) y por encima del percentil 99 (p_{99}) de la distribución de frecuencias del AU y de la HbA_{1c}. De igual forma, se excluyeron los pacientes procedentes de los servicios de nefrología con la intención de excluir del estudio a los pacientes con insuficiencia renal, dado que es la primera causa de hiperuricemia y que el tratamiento con diálisis puede afectar la medición de HbA_{1c}.

Medidas de laboratorio

Los valores séricos de AU se midieron mediante ensayo enzimático colorimétrico en el analizador Dimension RxL[®] (Siemens Healthcare Diagnostics, Inc.). Los intervalos de referencia empleados en este estudio han sido de 2,6-6,0 mg/dl en mujeres y de 3,5-7,0 mg/dl en varones.

La determinación de la concentración sérica de triglicéridos se realizó mediante un ensayo enzimático colorimétrico en el analizador Dimension RxL[®] (Siemens Healthcare Diagnostics, Inc.), considerándose valor de referencia inferior a 150 mg/dl.

Se midieron los valores de albúmina en la orina aislada de primera hora de la mañana mediante inmunoensayo turbidimétrico en el analizador Dimension RxL[®] (Siemens Healthcare Diagnostics, Inc.), considerándose valor de referencia inferior a 30 mg/l.

La muestra de sangre para la determinación de los valores de HbA_{1c} se recogió en tubos Vacuette[®] con K₃EDTA, y la medición se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en el analizador VARIANT II TURBO[®] (Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, EE. UU.). Este instrumento ha sido certificado por el Programa Nacional de Estandarización de la HbA_{1c} para su uso en los ensayos de control de la diabetes y sus complicaciones, y el método de análisis ha sido validado como método de referencia por la Federación Internacional de Química Clínica.

Los valores de insulina en suero, tanto en situación basal como dos horas después de la sobrecarga, se determinaron por radioinmunoensayo (Coat A Count Insulin[®], DPC, Los Angeles, EE. UU.) (precisión del ensayo: coeficiente de variación [CV] < 10%) a 16 UI/ml de concentración de insulina, siendo la reacción cruzada con la proinsulina del 20%. La ecuación del Homeostasis Model Assessment fue usada para estimar el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR)¹⁴.

Análisis estadístico

Los datos son presentados como media (desviación estándar, DE) o proporciones. Las diferencias entre grupos se midieron por el test t de Student de muestras no pareadas o por el test de la Chi al cuadrado según fuese apropiado. La relación entre los valores de AU y la HbA_{1c}, glucosa, insulina y HOMA-IR se analizó mediante el diseño de modelos de regresión lineal o logística.

Para la representación gráfica de la relación entre el AU y el resto de las variables se representaron los valores predichos según los modelos lineal o cuadrático y un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

El nivel de rechazo de H₀ ha sido en todos los casos de $\alpha = 0,05$ para dos colas.

Resultados

Estudio Pizarra

La edad media de las 1.226 personas incluidas en el estudio Pizarra ha sido de 39,6 (13,8) años y el IMC medio de 27,43 (5,15) kg/m², con un 38,6% de varones y un 61,4% de mujeres. La prevalencia de obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) ha sido del 27,9%, la de DM tipo 2 del 14,6% y la de GBA y TAG del 24,6%. Como era de esperar, los valores de glucemia, insulinemia y HOMA-IR han sido significativamente distintos en función de la situación metabólica, tras ajustar en un modelo de ANOVA por la edad y por el IMC. Los valores de AU han sido significativamente mayores en varones que en mujeres en todos los subgrupos. En varones, pero no en mujeres, los valores medios más bajos de AU los ha tenido el grupo de sujetos con diabetes conocida (DMC) (tabla 1).

Base de datos del Laboratorio Central del Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga

El 44,1% de las muestras analizadas procedían de varones y el 55,9% de mujeres. La edad media de las mujeres fue ligeramente mayor que la de los varones y los valores de HbA_{1c}, AU, triglicéridos

y albuminuria fueron significativamente mayores en varones. De las 29.646 peticiones en las que además de la HbA_{1c} se midió simultáneamente la albuminuria, el 19,5% tuvieron valores > 30 mg/l. De las 73.831 peticiones en que se les midió simultáneamente los triglicéridos y la HbA_{1c}, el 34,2% tuvieron valores de triglicéridos > 150 mg/dl (tabla 2).

Relación entre valores séricos de AU, glucosa, insulina, HOMA-IR y HbA_{1c}

Estudio Pizarra

En el estudio poblacional de Pizarra, los valores de glucosa en ayunas mostraron una relación en forma de curva de campana con los valores séricos de AU ($r^2 = 0,036$; $p = 0,004$ en varones y $r^2 = 0,11$; $p < 0,0001$ en mujeres). El mejor ajuste en mujeres que en varones se ha observado también entre el AU y las concentraciones de insulina plasmática ($r^2 = 0,05$; $p = 0,0001$ en varones y $r^2 = 0,15$, $p < 0,0001$ en mujeres) y entre el AU y el HOMA-IR ($r^2 = 0,05$ en varones; $p = 0,0004$ y $r^2 = 0,16$; $p < 0,00001$ en mujeres) (fig. 1). En todos los casos la asociación estadística se mantuvo después de ajustar la regresión por la edad y el IMC ($p < 0,05$).

Base de datos del Laboratorio Central del Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga

En mujeres, los valores de AU mostraron una relación en curva de campana con la HbA_{1c} (fig. 2). En la figura 2 se observa cómo en mujeres se produce este aumento del AU en relación con el incremento de HbA_{1c} en aquellas con HbA_{1c} < 7% ($r = 0,19$; $p < 0,0001$), y un descenso lineal del AU a partir del 7% de HbA_{1c} a medida que la HbA_{1c} aumenta ($r = -0,13$; $p < 0,001$).

En varones se produjo un descenso lineal de los valores de AU con el incremento de la HbA_{1c} ($r = -0,19$; $p < 0,0001$), pero solo a partir de valores de HbA_{1c} > 7% (fig. 2).

Estas tendencias se mantuvieron en todos los grupos de edad (fig. 3).

La OR para hiperuricemia ($\geq 6,0$ mg/dl en mujeres y $\geq 7,0$ mg/dl en varones) descendió de manera continua a medida que aumentaban los valores de HbA_{1c} (tabla 3). Esta disminución del riesgo de hiperuricemia fue independiente de la presencia de albuminuria > 30 mg/l o de triglicéridos séricos > 150 mg/dl. La reducción del riesgo de hiperuricemia siguió un gradiente negativo a medida que la HbA_{1c} aumentaba; aunque en varones esta reducción del riesgo se produjo ya desde valores de HbA_{1c} > 5,5%, en mujeres no alcanzó a ser significativa hasta valores de HbA_{1c} > 7,5% (tabla 3). Como era de esperar, la hiperuricemia se asoció de manera muy significativa con la edad, con valores elevados de albuminuria y de triglicéridos (tabla 3).

Tabla 1

Estudio Pizarra: proporción de sujetos clasificados en función de la situación glucometabólica tras la realización de test de tolerancia oral a la glucosa. Comparación de glucemia en ayunas, insulina sérica en ayunas, ácido úrico, triglicéridos y HOMA-IR entre grupos.

	SOG-N	GBA	TAG	GBA+TAG	DMDC	DMC	P*
Porcentaje	62,0%	12,3%	8,4%	3,9%	8,8%	4,6%	
GA (mmol/L)	4,86 (0,42) ^a	5,76 (0,16) ^b	4,98 (0,41) ^a	5,75 (0,18) ^b	6,86 (1,91) ^c	8,85 (3,02) ^d	0,0001
IA (μ U/mL)	8,78 (5,85) ^a	11,59 (7,17) ^b	10,85 (7,59) ^a	11,57 (5,30) ^b	16,62 (12,1) ^c	17,00 (12,33) ^c	0,0001
HOMA-IR mmol/Lx μ U/mL	1,74 (1,45) ^a	2,79 (2,10) ^b	1,99 (1,61) ^a	2,97 (1,49) ^b	3,60 (2,35) ^b	6,08 (6,20) ^c	0,0001
AU (mg/dL)							
Varones	5,28 (1,20) ^b	5,76 (1,18) ^b	5,37 (1,11) ^b	5,66 (1,30) ^b	5,93 (1,40) ^c	5,12 (1,44) ^a	0,005
Mujeres	3,87 (0,95) ^a	4,10 (1,17) ^a	4,14 (0,93) ^a	4,56 (0,95) ^a	4,69 (1,07) ^b	4,64 (1,50) ^b	0,004
TG (mg/dL)	90,5 (68,0) ^a	122,6 (76,3) ^b	114,0 (61,2) ^b	133,8 (82,6) ^b	148,0 (85,7) ^c	144,4 (65,3) ^c	0,004

Valores expresados como media (DE).

AU: ácido úrico; DMC: diabetes mellitus conocida; DMDC: diabetes mellitus desconocida; GA: glucosa en ayunas; GBA: glucosa basal alterada; HOMA-IR: resistencia a la insulina según el Homeostasis Model Assessment; IA: insulina en ayunas; SOG-N: test de tolerancia oral a la glucosa normal; TAG: tolerancia alterada a la glucosa; TG: triglicéridos.

a, b, c, d: letras iguales indican no diferencia significativa entre medias (test de Duncan).

*P: comparación de medias por un modelo de ANOVA ajustado por edad e IMC.

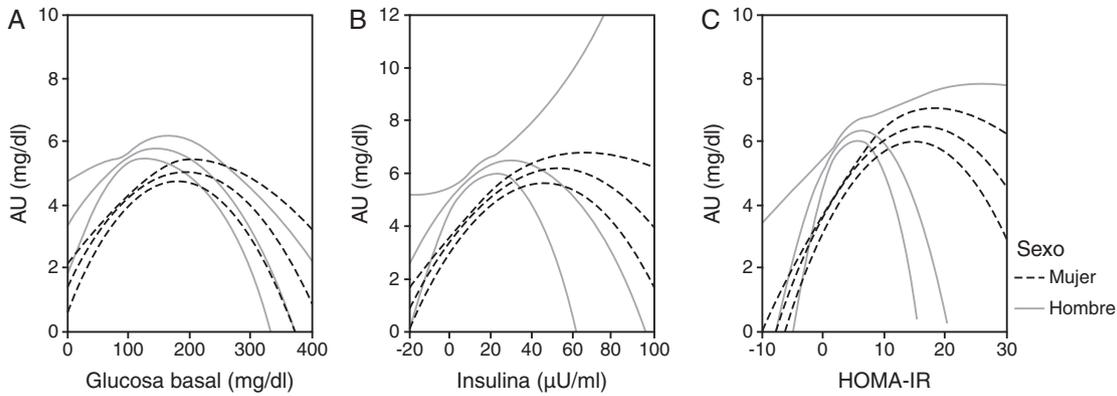


Figura 1. Valores de ácido úrico (AU) en suero de varones y mujeres del estudio Pizarra, en relación con: (A) Glucosa basal; (B) valores de insulina en suero; (C) HOMA-IR (resistencia a la insulina según el Homeostasis Model Assessment). Los gráficos muestran los modelos cuadráticos y los intervalos de confianza del 95%.

Tabla 2

Base de datos del Laboratorio Central del Hospital Universitario Carlos Haya: análisis descriptivo de variables cuantitativas y comparación de medias entre varones y mujeres.

	Varones	Mujeres	P*
Edad (años)	59,2 (16,0)	61,0 (17,1)	< 0,0001
HbA _{1c} (%)	6,92 (1,54)	6,77 (1,46)	< 0,0001
AU (mg/dl)	5,68 (1,65)	4,74 (1,58)	< 0,0001
Triglicéridos (mg/dl)	155,6 (126,1)	137,0 (90,3)	< 0,0001
Albuminuria (mg/L)	46,6 (136,8)	30,7 (124,3)	< 0,0001

Valores expresados como media (DE). *P: comparación de medias (t Student). AU: ácido úrico; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

Discusión

Los resultados de este estudio, realizado sobre dos poblaciones diferentes, muestran que los valores séricos de AU se correlacionan de manera no lineal con los valores de glucosa, HOMA-IR y HbA_{1c}, siendo esta tendencia especialmente marcada en mujeres.

Nuestros resultados coinciden con los hallazgos propuestos por estudios epidemiológicos previos que indicaban una relación en

curva de campana entre AU y glucemia⁵⁻⁸ y más recientemente entre AU y HbA_{1c}⁹.

Estos hallazgos podrían tener relevancia clínica, ya que indicarían que individuos con elevaciones moderadas de glucosa y HbA_{1c} (prediabetes, diabetes con buen control metabólico) podrían tener mayor riesgo de desarrollar hiperuricemia y gota, disminuyendo este riesgo con valores superiores de glucosa y HbA_{1c}.

Diferentes mecanismos podrían explicar los menores valores de AU encontrados en las personas con DM mal controlada. En sujetos con DM, la glucosuria, asociada al peor control metabólico, podría favorecer una disminución de la reabsorción renal de AU por un mecanismo competitivo^{15,16} o una alteración en la reabsorción y secreción de AU asociada a la disfunción tubular^{17,18} y a la hiperfiltración¹⁹.

El hecho de que el punto de inflexión del riesgo de hiperuricemia esté alrededor del valor de glucemia a partir del cual se sobrepasa el dintel renal de la glucosa apoya esta hipótesis.

Tabla 3

Base de datos del Laboratorio Central del Hospital Universitario Carlos Haya: odds ratio de hiperuricemia en varones y mujeres en relación con el valor de HbA_{1c}, edad, albuminuria y triglicéridos en suero.

	Varones			Mujeres		
	P	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%
HbA_{1c}						
≤ 5,5%		CR			CR	
5,6-6,5	0,03	0,81	0,67-0,98	0,99	0,99	0,81-1,12
6,6-7,0	< 0,0001	0,63	0,51-0,79	0,37	1,11	0,88-1,40
7,1-7,5	< 0,0001	0,54	0,42-0,68	0,16	0,84	0,65-1,07
7,6-8,0	< 0,0001	0,36	0,27-0,48	0,04	0,76	0,59-0,99
> 8,0%	< 0,0001	0,23	0,18-0,29	< 0,0001	0,55	0,44-0,69
Edad (años)						
< 20		CR			CR	
21-30	0,16	2,38	0,70-8,09	0,59	1,35	0,44-4,11
31-40	0,07	2,95	0,90-9,81	0,40	1,57	0,54-4,46
41-50	0,05	2,27	0,97-10,31	0,09	2,42	0,86-6,79
51-60	0,03	2,55	1,10-11,52	0,01	3,54	1,28-9,82
61-70	0,01	4,15	1,28-13,04	0,003	4,56	1,65-12,60
71-80	0,007	5,08	1,57-16,41	0,01	5,75	2,08-15,86
> 80	0,001	4,06	1,40-15,33	< 0,0001	6,76	2,42-18,84
Albuminuria	< 0,0001	1,80	1,58-2,06	< 0,0001	2,23	1,95-2,26
Triglicéridos	< 0,0001	2,00	1,77-2,22	< 0,0001	2,28	2,04-2,56

CR: categoría de referencia; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio. Modelo de regresión logística: variable dependiente: nivel de ácido úrico (AU) codificado como 0,1 (varones: 0 = AU ≤ 7,0 mg/dl, 1 = AU > 7,0 mg/dl; mujeres: 0 = AU ≤ 6,0 mg/dl, 1 = AU > 6,0 mg/dl). Variables independientes: edad: clasificada en décadas (categoría de referencia edad < 20 años); albuminuria (codificada como 0,1) (0 = albuminuria ≤ 30 mg/l y 1 = albuminuria > 30 mg/l); triglicéridos séricos (codificada como 0,1) (0 = triglicéridos ≤ 150 mg/dl); (1 = triglicéridos > 150 mg/dl).

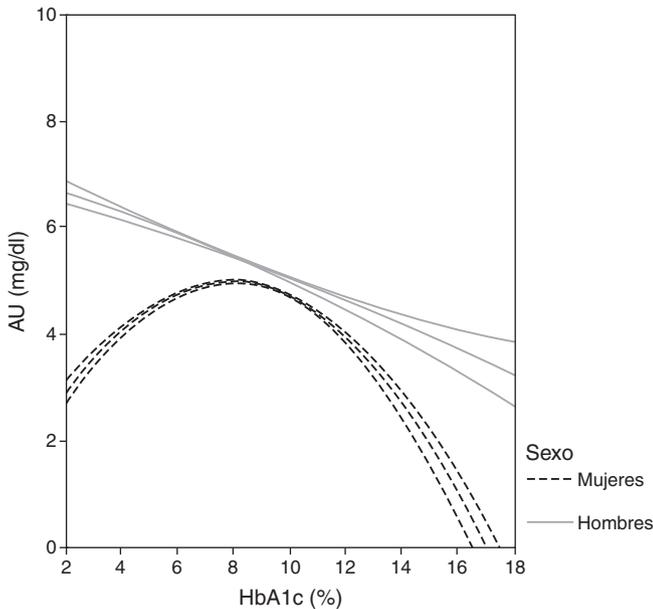


Figura 2. Valores de ácido úrico (AU) en suero de varones y mujeres de la base de datos del Laboratorio Central del Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga, en relación con los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Los gráficos muestran los modelos cuadráticos y los intervalos de confianza del 95%.

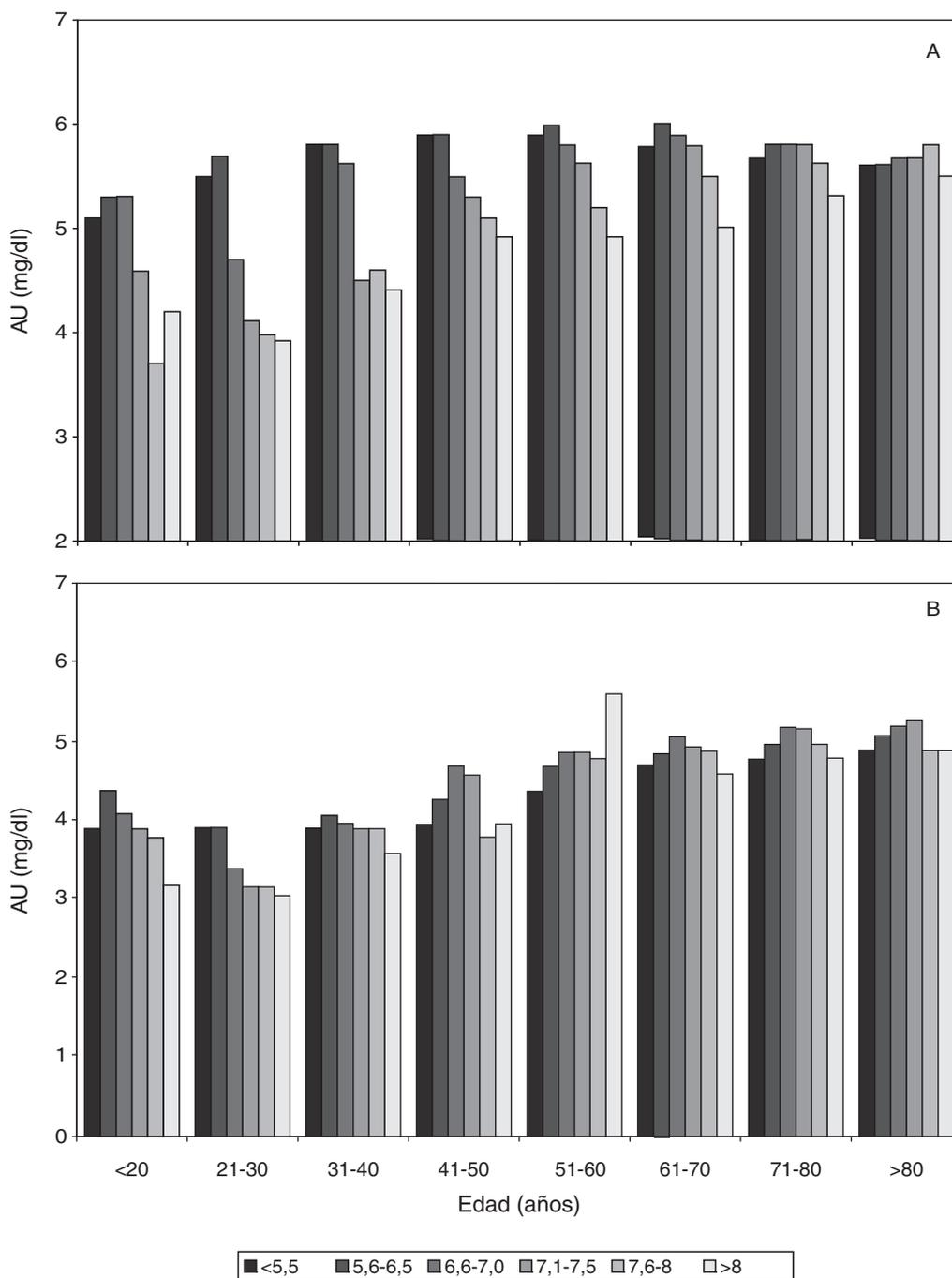


Figura 3. Valores de ácido úrico (AU) en suero de varones (A) y mujeres (B) incluidos en la base de datos del Laboratorio Central del Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga, en relación con la edad y los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}).

Por otra parte, en nuestro estudio, al igual que en el trabajo de Choi et al⁹, encontramos un comportamiento diferencial entre sexos, siendo estas diferencias especialmente marcadas en la relación entre AU y HbA_{1c}. En mujeres encontramos un incremento en las cifras de AU con valores ascendentes de HbA_{1c} hasta aproximadamente el 7% y un posterior descenso del AU con mayores incrementos de HbA_{1c} (relación en curva de campana). Sin embargo, en varones, la relación entre AU y HbA_{1c} tendió a ser lineal descendente en todo el rango de HbA_{1c}. Los mecanismos de esta diferencia entre sexos no están suficientemente aclarados. El manejo del AU a nivel renal es diferente en varones y mujeres, siendo el aclaramiento de AU mayor en mujeres respecto a varones²⁰. Estudios recientes de nuestro grupo en pacientes con

disforia de género han demostrado que el tratamiento hormonal cruzado invierte las diferencias entre sexos en la excreción fraccionada renal de AU, lo cual indica que estas diferencias en el metabolismo del AU entre varones y mujeres se deben, al menos en parte, al efecto de los estrógenos en la reabsorción tubular de AU²¹. Sin embargo, la existencia de una posible interacción entre los esteroides sexuales con la hiperglucemia en la explicación de los distintos valores de AU entre varones y mujeres requiere ser estudiada.

En conclusión, en el presente estudio, con una muestra muy amplia de sujetos a los que se les ha medido la HbA_{1c}, se confirma la asociación positiva-negativa encontrada en otros estudios entre el grado de control metabólico de la glucosa y los valores séricos de

AU. Los resultados ratifican las sugerencias del estudio de Choi et al⁹ de que el riesgo de hiperuricemia y gota podría ser mayor en las personas con estados prediabéticos o con diabetes mejor controlados, especialmente en mujeres, lo que hasta donde conocemos no ha sido aún suficientemente estudiado. Por el contrario, aquellas personas diabéticas con peor control metabólico, especialmente los varones, quizás presenten un menor riesgo de padecer esta condición hiperuricémica.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (PI06/90546, PI051307 y CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas [CIBERDEM]).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rathman W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: The Cardia Study. *Ann Epidemiol.* 1998;8:250-61.
- Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA.* 1991;266:3008-11.
- Rodilla E, Perez-Lahiguera F, Costa JA, Gonzalez C, Miralles A, Moral D, et al. Association between serum uric acid, metabolic syndrome and microalbuminuria in previously untreated essential hypertensive patients. *Med Clin (Barc).* 2009;132:1-6.
- Tinahones FJ, Cardona F, Rojo-Martínez G, Almaraz MC, Cardona I, Vázquez-Mellado J, et al. Decreased levels of uric acid after oral glucose challenge is associated with triacylglycerol levels and degree of insulin resistance. *Br J Nutr.* 2008;99:44-8.
- Cook DG, Shaper AG, Thelle DS, Whitehead TP. Serum uric acid, serum glucose and diabetes: relationships in a population study. *Postgrad Med J.* 1986;62:1001-6.
- Tuomilehto J, Zimmet P, Wolf E, Taylor R, Ram P, King H. Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of Fiji. *Am J Epidemiol.* 1988;127:321-36.
- Herman JB, Goldbourt U. Uric acid and diabetes: observations in a population study. *Lancet.* 1982;2:240-3.
- Whitehead TP, Jungner I, Robinson D, Kolar W, Pearl A, Hale A. Serum urate, serum glucose and diabetes. *Ann Clin Biochem.* 1992;29:159-61.
- Choi HK, Ford ES. Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels, the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:713-7.
- Soriguer F, Esteva I, Rojo-Martínez G, Ruiz de Adana MS, Catalá M, Merelo MJ, et al. Prevalence of diabetes mellitus type LADA in South Spain. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;56:213-20.
- Soriguer F, Rojo-Martínez G, Almaraz MC, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Morcillo S, et al. Incidence of type 2 diabetes in southern Spain (Pizarra Study). *Eur J Clin Invest.* 2008;38:126-33.
- Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series no. 854 on the World Health Organization Expert Committee. Ginebra: World Health Organization; 1995.
- Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation on Part 1: Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Ginebra: World Health Organization; 1999.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RL. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
- Gołembiewska E, Ciechanowski K, Safranow K, Kedzierska K, Kabat-Koperska J. Renal handling of uric acid in patients with type 1 diabetes in relation to glycaemic control. *Arch Med Res.* 2005;36:32-5.
- Gotoh M, Li C, Yatoh M, Iguchi A, Hirooka Y. Serum uric acid concentrations in type 2 diabetes: its significant relationship to serum 1,5-anhydroglucitol concentrations. *Endocr Regul.* 2005;39:119-25.
- Durá Travé T, Moya Benavent M, Casero Ariza J. Renal hypouricemia in juvenile diabetes mellitus. *An Esp Pediatr.* 1996;44:425-8.
- Magoula I, Tsapas G, Paletas K, Mavromatidis K. Insulin-dependent diabetes and renal hypouricemia. *Nephron.* 1991;59:21-6.
- Shichiri M, Iwamoto H, Marumo F. Diabetic hypouricemia as an indicator of clinical nephropathy. *Am J Nephrol.* 1990;10:115-22.
- Wolfson WQ, Hunt HD, Levine R, Guterman HS, Cohn C, Rosenberg EF, et al. The transport and excretion of uric acid in man. Sex difference in the urate metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1949;9:749-67.
- Yahyaoui R, Esteva I, Haro-Mora JJ, Almaraz MC, Morcillo S, Rojo-Martínez G, et al. Effect of long-term administration of cross-sex hormone therapy on serum and urinary uric acid in transsexual persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2230-3.