

Ácido úrico e Doença cardiovascular

Uric acid and cardiovascular disease

Joana Guimarães,* Nuno Devesa,** Rita Reis,***Francisco Parente,† Borges Alexandrino,‡ José Júlio Moura#

Resumo

O interesse no ácido úrico como um potencial factor de risco de Doença Cardiovascular é abordado em inúmeros artigos de revisão. Parece não haver dúvidas que o ácido úrico é um factor de risco cardiovascular, ideia essa que persiste desde há 50 anos. Contudo, a questão central não é a sua associação com Doença Cardiovascular, mas se desempenha um papel causal no desenvolvimento de Doença Cardiovascular.

Tem sido difícil identificar o papel específico da hiperuricémia devido à sua associação com outros factores de risco cardiovascular, já estabelecidos, como Hipertensão, Diabetes Mellitus, Dislipidémia e Obesidade.

Um melhor conhecimento dos mecanismos patogénicos da hiperuricémia poderão esclarecer a importância da elevação dos valores séricos de ácido úrico.

Palavras chave: Ácido úrico; Doença Cardiovascular; Factor de risco

Abstract

The interest in serum uric acid as a potential Cardiovascular Disease risk factor has ballooned in the last several years with numerous review articles. There seems little doubt that serum uric acid is a risk factor for Cardiovascular Disease, a perception that has persisted

for nearly 50 years. However, the central issue is not whether uric acid is associated with Cardiovascular Disease, but whether uric acid plays a causal role in the development of Cardiovascular Disease.

It has been difficult to identify the specific role of elevated serum uric acid because of its association with established cardiovascular risk factors such as Hypertension, Diabetes Mellitus, Hyperlipidaemia and Obesity.

Increased understanding of the mechanisms underlying these associations may allow a clearer interpretation of the importance of elevated serum uric acid concentration.

Key words: Uric acid; Cardiovascular Disease; Risk factor.

Introdução

Desde há muito tempo que se sabe que a hiperuricémia é frequente em doentes com Obesidade, Doença Renal, Aterosclerose ou HTA e, como tal, associa-se a Cardiopatia Isquémica.¹ Apesar de reconhecermos que o doente típico que apresenta hiperuricémia, obeso, de meia idade e alcoólico, é um doente com um risco cardiovascular acrescido, raramente a determinamos no sentido de avaliar esse mesmo risco e não está incluída nos factores de risco cardiovascular, segundo *Joint National Committee VI (JNC VI)*, na avaliação dos doentes hipertensos (Quadro I).²

Nos últimos anos tem havido um novo interesse nesta associação. Muitos estudos têm apontado o ácido úrico, não só como um marcador de risco cardiovascular, mas com um papel causal e têm surgido diversas teorias que tentam explicar os mecanismos fisiopatológicos. Outros estudos contrariam a ideia de causalidade, apesar de reconhecerem que não deixa de ser um marcador. Tem sido difícil identificar o papel exacto do ácido úrico devido à sua associação com factores de risco cardiovasculares já estabelecidos, tal como Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus, Dislipidémia e Obesidade.³

Permanece ainda controverso se o ácido úrico desempenha um papel causal no desenvolvimento da doença cardiovascular ou se será um marcador de outros factores de risco, já documentados.^{4,5}

Patogénese da hiperuricémia

Durante a degradação das purinas, o ácido úrico é gerado pela xantina desidrogenase ou xantina oxidase. Os valores normais correspondem a 7 mg/dl no homem e 6 mg/dl na mulher.^{2,4} Os valores são mais baixos na mulher em idade pré-menopausa, porque os estrogénios têm acção uricosúrica.²

Os rins excretam cerca de 2/3 do ácido úrico produzido

*Interna do Internato Complementar de Endocrinologia

**Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

***Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

†Assistente Graduado de Medicina Interna

‡Assistente Graduado de Medicina Interna

#Director do Serviço de Medicina II e Professor da Faculdade de Medicina

Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 16.06.03

Aceite para publicação a 25.04.04

Quadro I – Factores de risco cardiovasculares em doentes hipertensos

Major

Tabaco

Dislipidémia

Idade > 60 anos

Homem ou Mulher pós menopausica

História familiar de doença cardiovascular
(homem <55 anos; mulher < 65 anos)

Dano de órgãos alvo/ Doença clínica

Doenças cardíacas (HVE, angina ou EM prévio, revascularização coronária prévia, IC)

AVC/AIT

Nefropatia

Doença arterial periférica

Retinopatia

#Retirado do Joint National Committee VI. Arch Intern Med 1997;157:2413

diariamente, sendo o restante destruído no aparelho gastrointestinal. É filtrado livremente no glomérulo, sendo cerca de 99% reabsorvido no túbulo proximal e secretado depois, pelo túbulo distal, por um mecanismo ATPase-dependente. A inibição deste processo de secreção pode explicar, em parte, a hiperuricémia em doentes hipertensos. A isquémia intrarrenal induzida pela hipertensão, leva à produção de lactato que interfere com o sistema de secreção tubular de ácido úrico; a hipoxia tecidual também resulta na produção de ácido úrico. A hiperactividade simpática também se associa a excreção reduzida de ácido úrico, por mecanismo desconhecido, tal como a hiperinsulinémia, pela redução de secreção, aumento da reabsorção ou ambas.^{2,4}

Ácido úrico como factor de risco cardiovascular

Estudos observacionais mostraram que as concentrações de ácido úrico são superiores em doentes com Doença Coronária estabelecida.⁶ Contudo, a hiperuricémia está associada com possíveis factores confusionais, incluindo a hipertriglicidémia, hipercolesterolémia, glicemia, insulinémia e índice de massa corporal.^{3,7}

Cerca de ¼ dos doentes hipertensos têm hiperuricémia associada⁸ e, a hiperuricémia assintomática prediz o futuro desenvolvimento de hipertensão, independentemente da função renal.⁹ Entre os doentes hipertensos, o ácido úrico está associado a um risco cardiovascular significativamente acrescido (com um Risco Relativo de 1.22) e independente do uso de diuréticos e outros factores de risco, sendo mais forte em negros e indivíduos com um risco cardiovascular baixo, como o demonstrou Alderman, num estudo

que envolveu 7978 doentes com HTA essencial, durante 20 anos.¹⁰

Um dos estudos mais relevantes e citado na maioria das revisões é o *US National Health and Nutrition Survey (NHANES III)*, que demonstrou que o aumento dos níveis séricos de ácido úrico está significativamente associado com o risco de mortalidade cardiovascular, independente de outros factores de risco, do uso de diuréticos ou do estado pós-menopausa; essa relação com mortalidade foi mais forte na mulher e na raça negra. Os doentes hipertensos com valores de uricémia entre 5,0-6,9 mg/dl tinham um risco significativamente maior para Enfarte Agudo do Miocárdio (RR 1.32) e AVC (RR 1.15); em doentes com uricémia superior a 7,0 mg/dl, o Risco Relativo para EAM e AVC foi de 2.2 e 1.5, respectivamente.¹¹

Também no estudo *PIUMA* se demonstrou uma associação forte e independente entre a uricémia e o risco cardiovascular em doentes hipertensos não tratados e assintomáticos, mesmo após a correcção para idade, sexo, Diabetes Mellitus, colesterol total/colesterol HDL, creatinina sérica, Hipertrofia Ventricular Esquerda, tensão arterial e uso de diuréticos; nos doentes com as uricémias mais elevadas, verificou-se um risco acrescido de eventos cardiovasculares (RR 1.73), eventos cardiovasculares fatais (RR 1.96) e mortalidade geral (RR 1.63).¹² A análise dos resultados do estudo *MONICA* mostra uma associação entre o ácido úrico e a mortalidade cardiovascular, independente do índice de massa corporal, colesterolémia, hipertensão, uso de diuréticos, abuso de álcool.¹³ Recentemente, um estudo prospectivo e observacional em doentes com doença cardiovascular comprovada por angiografia, identificou o ácido úrico como um factor de risco independente para um prognóstico desfavorável; mesmo em doentes com um risco baixo, previu a mortalidade geral e cardíaca.¹⁴

Em contraste com estes estudos, muitos outros sugeriram que a associação entre o ácido úrico e o risco cardiovascular não persiste após a correcção para outros factores.³ No estudo Framingham, realizado numa comunidade e englobando 6763 homens e mulheres, a uricémia está relacionada significativamente com o aparecimento de doença coronária e enfarte miocárdio, mas após uma análise multivariável, incluindo idade, tensão arterial diastólica, peso relativo, tabagismo e colesterol, não é um factor independente e causal no desenvolvimento de Doença Coronária, mortalidade por Doença Cardiovascular, ou mortalidade em geral.¹⁵

O *British Regional Heart Study*, realizado em 7688 homens com idades compreendidas entre 40 e 59 anos, mostrou que a associação significativa entre a hiperuricémia e a Doença Coronária fatal e não fatal num período de 16,8 anos, desapareceu após a correcção para outros factores de risco, particularmente a colesterolémia.¹⁶ Também o estudo ARIC demonstrou que a aparente associação entre o ácido úrico e a aterosclerose precoce da artéria carótida é depen-

Quadro II – Dados principais de alguns estudos mais relevantes

| Estudo | Doentes (n) | Follow-up (anos) | Evento CV | Nº eventos | Associação com DCV |
|---|--------------------|------------------|----------------------|--------------------------------------|--|
| Reunanen et al. ¹⁹ | 3195(H) 3160(M) | 5 | Morte CV | ? | Não significativa |
| Goldberg et al. ²⁰ | 2710(H) | 23 | DCV DCC | 602 352 | RR1.37;95% IC1.03-1.83 Não significativa |
| Brand et al. <i>Framingham Heart Study</i> | 2086(H) 2718(M) | 22 | DCC | ? | Não significativa |
| Bengtsson et al. ²¹ | 1462(M) | 12 | EM AVC | 23 13 | Não significativa Não significativa |
| Levine et al. ²² | 6797(M) | 11.5 | Morte CC Morte CV | 67 99 | RR1.62;95% IC1.16-2.26 RR1.59;95% IC1.20-2.11 |
| Staessen ²³ | 822 total | 5 | Morte CV | 155 | Não significativa |
| Freedman et al. <i>NHANES I</i> ²⁴ | 2500(H) 2927(M) | 13.5 | DCC Morte CC | 403(H) 286(M) 145(H) 88(M) | Não significativa RR1.14;95% IC1.04-1.26 Não significativa RR1.48;95% IC1.27-1.73 |
| Wannamethee et al. <i>British Regional Heart Study</i> ¹⁶ | 7688(H) | 16.8 | DCC | 1085 | Não significativa |
| Lehto et al. ²⁵ | 551(H) 466(M) | 7 | AVC | 114 | RR1.91;95% IC1.24-2.94 |
| Alderman et al. ¹⁰ | 4883(H) 3095(M) | 6.6 | DCV | 548 | RR1.22;95% IC1.11-1.35 |
| Liese et al. <i>MONICA Augsburg</i> ¹³ | 1056(H) | 8 | DCC Morte CV | 60 44 | Não significativa Não significativa |
| Culleton et al. ¹⁵ <i>Framingham Heart Study</i> | 3075(H) 688(M) | 17 | DCC Morte CV | 394(H) 223(M) 232(H) 197(M) | Não significativa Não significativa Não significativa Não significativa |
| Fang and Alderman <i>NHANES I</i> ²⁶ | 702(H) 3224(M) | 16.4 | Morte CC Morte CV | 421 731 | H-RR1.17 IC 1.06-1.28 M-RR1.30 IC 1.17-1.45 H-RR1.09 IC 1.02-1.18 M-RR1.26 IC 1.16-1.36 |
| Verdecchia et al. <i>PIUMA Study</i> ¹² | 920(H) 800(M) | 4 | DCV Morte CV | 184 42 | RR1.73;95% IC1.01-3.00 RR1.96;95% IC1.02-3.79 |
| Moriarty et al. <i>ARIC Study</i> ¹⁷ | 5904(H) 7600(M) | 8 | DCC | 264 128 | Não significativa Não significativa |
| Franse e tal. <i>SHEP</i> ²⁷ | 327 total | 5 | AVC DCC DCV | 243 290 638 | Não significativa Não significativa RR1.32;95% IC1.03-1.69 |

IC, intervalo de confiança; DCC, doença cardíaca coronária; DCV, doença cardiovascular; RR, risco relativo; EM, enfarte miocárdio; AVC, acidente vascular cerebral;

dente de outros factores de risco.¹⁷

No Quadro II encontra-se uma revisão dos dados principais de alguns dos estudos mais relevantes.

Estes estudos têm resultados discrepantes, porque existem muitas diferenças entre eles: quer no desenho do estudo, na análise por sexos, na maioria dos estudos não se excluíram doentes com patologia cardiovascular de base e alguns não tiveram em consideração certos factores confundentes, tal como Diabetes, Insuficiência Renal ou tratamento diurético.¹

Controvérsias

Parece que não há dúvidas quanto à associação do ácido úrico com Doença Cardiovascular. O problema central é demonstrar se desempenha um papel causal na Doença Cardiovascular. Esta questão é difícil de demonstrar, pela ligação do ácido úrico a outros factores de risco, já estabelecidos. A associação da uricémia a Hipertensão, Dislipidémia, Insulino-Resistência, Obesidade e Alcoolismo estão bem descritas. Idealmente, a análise desta associação deveria incidir num grupo de indivíduos homogéneo para outros factores de risco, contudo esse estudo teórico não existe. Mesmo após a correcção para determinados factores, a possibilidade dum ajustamento exagerado ou de variáveis residuais deve ser considerado. Muitos investigadores não consideraram os efeitos da terapêutica diurética, anti-hipertensora e da Diabetes.⁴

No sentido de se avaliar a possibilidade de um papel causal do ácido úrico, como factor de risco, podemos utilizar os critérios descritos por Hill:^{4,18}

- Força da Associação: a associação na maioria dos estudos é fraca ($RR < 2$) para doença cardiovascular ou morte nos indivíduos com a concentração de ácido úrico mais elevada. Esta torna-se menos convincente nos estudos observacionais.

- Relação Dose-Resposta: a relação gradual entre ácido úrico e doença cardiovascular foi demonstrada, mas ao ajustar com múltiplas variáveis torna-se fraca.

- Consistência: a associação surge em múltiplos estudos, mas é mais frequente na mulher do que no homem.

- Especificidade: esta associação carece de especificidade porque o ácido úrico está associado a muitas situações, nomeadamente ao Síndrome Plurimetabólico (Insulino-Resistência, Obesidade e Dislipidémia), e com risco elevado de morte por outras causas e cancro.

- Relação Temporal: a presença de um factor de risco deve preceder o desenvolvimento de doença e neste caso, em alguns estudos os doentes incluídos de início apresentavam já doença cardiovascular e outros tinham um perfil de risco.

- Explicação Biológica: os mecanismos propostos para explicar um possível papel causal, que serão abordados adiante, envolvendo stress oxidativo, a indução de hipertensão pelo ácido úrico, alterações a nível de adesividade

e agregação plaquetares, apesar de interessantes, são ainda especulativos e não comprovados.

Deste modo, existe ainda pouca evidência de que o ácido úrico tenha um papel etiológico na doença ou morte cardiovascular.^{4,18}

Mecanismos Patogénicos da Hiperuricémia

Apesar de ainda não comprovados, existem algumas propostas de possíveis mecanismos patogénicos, que explicariam a associação do ácido úrico com outros factores de risco, Disfunção Vascular e Doença Cardiovascular.

Um dos mecanismos propostos envolve o stress oxidativo; sob condições de hipóxia e isquémia tecidual, as concentrações de adenosina circulante aumentam, devido ao seu papel importante e regulador do fluxo sanguíneo. A adenosina é sintetizada localmente no músculo liso vascular, no tecido cardíaco e é degradada rapidamente no endotélio, em ácido úrico, que poderá ser um marcador de isquémia tecidual.³ A síntese de ácido úrico acompanha-se da formação de radicais livres de oxigénio, como consequência da transformação de hipoxantina em xantina e de xantina em ácido úrico, que podem contribuir para o dano tecidual. O conhecimento de tal facto gerou a hipótese da utilização do alopurinol (inibidor da enzima xantina oxidase) em situações de isquémia.^{1,11}

Os valores de radicais livres de oxigénio encontram-se aumentados em doentes com HTA essencial e nos indivíduos predispostos a HTA. Seria interessante definir em que medida a síntese de ácido úrico contribui para esses níveis, em doentes com HTA essencial, no sentido de, se fosse relevante, considerar a utilização de alopurinol nesses doentes.¹

A insulino-resistência, que resulta numa redução da utilização de glicose, confere um risco cardiovascular acrescido, através da activação de diversos mecanismos, incluindo o sistema nervoso simpático. A elevação do ácido úrico é um dos factores da insulino-resistência, que também engloba a elevação da insulinémia, glicémia, trigliceridémia e o índice de massa corporal. A insulina tem acção a nível dos túbulos renais, resultando em retenção de sódio (por aumento da actividade do transportador de sódio-hidrogénio) e ácido úrico, que se mantém na insulino-resistência, pelo que os valores séricos de ácido úrico aumentam e podem prever o desenvolvimento de Diabetes Mellitus e Hipertensão, mesmo na presença de clearance da creatinina e glicémias normais. O ácido úrico é um marcador de insulino-resistência, o que pode explicar, em parte a associação (não causal) com doença cardiovascular.^{1,3,11}

O endotélio tem um papel central na manutenção do tónus vascular, mediante a síntese e libertação de óxido nítrico, um potente vasodilatador. A redução deste é um factor importante no desenvolvimento de aterosclerose. A disfunção endotelial pode resultar do excesso de radicais livres, que interrompem a síntese e aceleram a destruição

de óxido nítrico. O stress oxidativo tem, deste modo uma acção central na aterosclerose e está associado aos factores de risco maior.^{3,11}

O ácido úrico tem propriedades antioxidantes, contudo promove a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), estimula a aderência de granulócitos ao endotélio e a libertação de radicais livres. Além disto, acumula-se na forma de cristais no interior da placa, que contribui para a inflamação local e progressão da mesma.^{2,3,11}

O ácido úrico está associado a aumento da agregação plaquetar e os cristais de urato podem activar plaquetas, *in vitro*. Este facto realça a hipótese de a hiperuricémia aumentar o risco de Trombose Coronária, em doentes com Doença Coronária subjacente.²

Nos doentes hipertensos, a hiperuricémia deve-se a uma redução da clearance renal de ácido úrico, já explicada anteriormente. Também há evidência de que a hiperuricémia prolongada pode induzir lesão renal crónica (alguns achados histológicos compreendem arteriosclerose, arteriolosclerose, glomerulosclerose, atrofia e dilatação tubulares). Esta hipótese é reforçada pelo achado de cristais de urato no tecido renal, que causam reacção local inflamatória.²

Conclusão

Apesar de haver evidência de que o ácido úrico está associado com o risco cardiovascular, os estudos prospectivos são confundidos pela co-existência de outros factores de risco cardiovascular (Hipertensão Arterial, Dislipidémia, Diabetes, Obesidade, etc.). Permanece ainda incerto se será um factor de risco independente, que contribui para a ocorrência dos eventos cardiovasculares, ou se será apenas um marcador da presença de outros factores de risco já estabelecidos. Uma revisão pela literatura existente não suporta a ideia de um papel causal do ácido úrico na Doença Cardiovascular.

A presença de hiperuricémia é um achado comum em doentes com patologia renal e cardiovascular. A isquémia intrarrenal, induzida pela Hipertensão, a hiperactividade simpática e a hiperinsulinémia estão implicadas na redução da clearance do ácido úrico. Parece haver evidência que a uricémia fornece importantes informações prognósticas em doentes com Hipertensão Arterial, mas não está provado que a redução dos seus níveis séricos, corresponda a uma redução do risco cardiovascular.

Esta questão permanece em aberto e são necessários mais estudos, no sentido de compreender melhor os mecanismos patogénicos da hiperuricémia e o modo como interage com o sistema cardiovascular.

Bibliografia

1. Puig JG, Ruilope LM. Hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2001;117:93-95;
2. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of

- the Pathogenesis and Consequences of Hyperuricemia in Hypertension, Cardiovascular Disease, and Renal Disease. *American Journal of Kidney Diseases* 1999;33(2):225-234;
3. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *Q J Med* 2000;93:707-713;
4. Culleton BF. Uric acid and cardiovascular disease: a renal-cardiac relationship? *Curr Op in Nephrol and Hypertension* 2001;10:371-375;
5. Jonhson RJ, Tuttle KR. Much ado about nothing, or much to do about something? The continuing controversy over the role of uric acid in cardiovascular disease. *Hypertension* 2000;35:E10;
6. Torun M, Yardim S, Sinsek B, Burgaz S. Serum uric acid levels in Cardiovascular Disease. *J Clin Pharm Ther* 1998;23:25-9;
7. Pattern RL, Hewitt D, Woldman GT, Jones G, Little JA. Associations of plasma high density lipoprotein cholesterol with clinical chemistry data. *Circulation* 1980;62:IV31-IV41;
8. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991;59:364-8;
9. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CPJ. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol* 1990;131:1017-27;
10. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and Cardiovascular Events in Successfully treated hypertensive patients. *Hypertens* 1999;34:144-50;
11. Ward HJ. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet* 1998;352:670-671;
12. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of Cardiovascular Disease in Essential Hypertension. The PIUMA Study. *Hypertension* 2000;36:1072-1078;
13. Liese AD, Hense HW, Lowel H, Doring A, Tietze M, Kiel U. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Epidemiology* 1999;10:391-7;
14. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Rippin G, Daunhauser A, Hofmann KP, Meyer J. Serum uric acid as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Angiographically Proven Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2002;89(1):12-17;
15. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for Cardiovascular Disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13;
16. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997;78:147-53;
17. Moriarty JF, Folsom AR, Iribarenc, et al. Serum uric acid and risk of coronary heart disease. Atherosclerosis risk in Communities (ARIC) study. *Ann Epidemiol* 2000;10:136-143;
18. Dobson A. Is raised serum uric acid a cause of cardiovascular disease or death? *The Lancet* 1999;354:1578;
19. Reunanen A, Takkunen H, Knekt P, Aromaa A. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular mortality. *Acta Med Scand* 1982;668:49-59;
20. Goldberg RJ, Burchfiel CM, Benfante R, et al. Lifestyle and biologic factors associated with atherosclerotic disease in middle aged men: 20 year findings from the Honolulu Heart Program. *Arch Intern Med* 1995;155:686-694;
21. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121:11-18;
22. Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, et al. Serum uric acid and 11,5 year mortality of middle aged women: findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *J Clin Epidemiol* 1989;42:257-267;
23. Staessen J. The determinants and prognostic significance of serum uric acid in elderly patients of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Am J Med* 1991;90:50-54;

24. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease: The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 1995;141:637-644;
25. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998;29:635-639;
26. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000;283:2404-2410;
27. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000;18:1149-1154;
28. Puig JG, Ruilope LM. Ácido úrico e hipertensión arterial. *Med Clin* 2000;114:34-38.