

## Metabolik olarak sağlıklı ve sağlıklı olmayan obez hastalarda ürik asit seviyeleri

### *Uric acid levels in metabolically healthy and unhealthy obese patients*

Emin Murat Akbaş<sup>1</sup>, Adalet Özçiçek<sup>2</sup>, Fatih Özçiçek<sup>2</sup>, Levent Demirtaş<sup>2</sup>, Aysu Timuroğlu<sup>2</sup>, Adem Güngör<sup>3</sup>, Nergis Akbaş<sup>4</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda, metabolik olarak sağlıklı ve sağlıklı olmayan obez bireyler arasında serum ürik asit seviyelerindeki farkların araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Çalışmamızda; hastanemiz iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniklerine kilo fazlalığı şikayeti ile başvuran hastalarda, metabolik sendrom tanı kriterleri araştırılarak, metabolik olarak sağlıklı obezler ve sağlıklı olmayan obezler olarak iki grup oluşturuldu. Çalışmaya yaşları 18 ile 70 arasında değişen, toplam 193 kadın katılımcı alındı.

**Bulgular:** Metabolik olarak sağlıklı obezler ve metabolik olarak sağlıklı olmayan obezler arasında bel çevresi ( $p=0,038$ ), HOMA-IR ( $p<0,001$ ) ve ürik asit seviyeleri ( $p=0,001$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken, yüksek duyarlı c-reaktif protein açısından fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Hastalar ürik asit median değerine göre iki gruba ayrıldığında, ürik asit yüksek grupta, metabolik sendrom rastlanma oranının arttığı tespit edildi ( $p=0,021$ ). Metabolik sendrom ile ilişkisinin yanında, ürik asidin, korelasyon analizinde, metabolik sendrom kriterlerinin sayısı ile de anlamlı ilişki tespit edildi ( $r=0,270$ ,  $p<0,001$ ).

**Sonuç:** İnsülin direnci ile yakın ilişkisi, metabolik olarak sağlıklı olan ve olmayan obez gruplar arasında fark oluşturduğu dikkate alındığında, ürik asit, obez bireylerde, bir metabolik sendrom kriteri ve kardiyovasküler hastalık risk belirteci olarak kullanılabilir ve ucuz, ulaşılabilir ve duyarlı bir parametredir.

**Anahtar kelimeler:** Ürik asit, obezite, metabolik sendrom X

#### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed to investigate the difference of uric acid levels between metabolically healthy and unhealthy obese individuals.

**Methods:** Patients of internal medicine and endocrinology outpatient clinics who admitted with the complaint of overweight were separated into two groups, by diagnostic criteria for metabolic syndrome, as metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese individuals. Total of 193 women aged between 18 to 70 years were enrolled into study.

**Results:** Statistically significant differences were determined regarding waist circumference ( $p=0.038$ ), HOMA-IR ( $p<0.001$ ) and uric acid levels ( $p=0.001$ ) between metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese patients while high-sensitive CRP levels ( $p>0.05$ ) were not differ between these groups. When patients were separated into two groups according to uric acid median, the rate of metabolic syndrome found to be increased in high uric acid group ( $p=0.021$ ). A correlation analysis showed that uric acid was significantly associated with number of metabolic syndrome parameters ( $r=0.270$ ,  $p<0.001$ ) beyond presence of metabolic syndrome.

**Conclusion:** In the fact of determined relation of uric acid with the insulin resistance and significant difference of uric acid levels between metabolically healthy and non-healthy obese groups, uric acid can be considered as a cheap, accessible and sensitive parameter for metabolic syndrome and cardiovascular risk factor in obese individuals.

**Key words:** Uric acid, obesity, metabolic syndrome X

<sup>1</sup> Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji BD, Erzincan, Türkiye

<sup>2</sup> Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Erzincan, Türkiye

<sup>3</sup> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji BD, Erzurum, Türkiye

<sup>4</sup> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Erzurum, Türkiye

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Levent Demirtaş,  
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Erzincan, Türkiye Email: drleventdemirtas@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 30.09.2014, Kabul Tarihi / Accepted: 08.12.2014

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2014, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

## GİRİŞ

Obezite, diabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için bir risk faktörüdür. Ancak artan sayıda çalışma, benzer vücut kitle indeksine sahip hastalar arasında, DM ve KVH'a yol açma riski açısından fark bulunduğunu, farklı kardiyometabolik faktörlerin suçlanabileceğini desteklemektedir [1,2]. Ek olarak, obezite bulunan hastaların bir grubunun, obezite ilişkili morbiditelerin bir kısmından korundukları ya da bu morbiditelere karşı daha dirençli oldukları gösterilmiştir [1]. Bu bireylerin, normale kıyasla artmış vücut yağ oranına rağmen; insülin duyarlılığı, kan lipid seviyeleri, kan basıncı, inflamasyon belirteçleri gibi kardiyometabolik faktörlerinde beklenenden az bozulma olduğu veya bozulmadığı gözlenmiş ve metabolik olarak sağlıklı obez (MHO) bireyler olarak isimlendirilmişlerdir [1]. Metabolik olarak sağlıklı ya da sağlıklı bireylerin tanımlanmasında, literatürde, farklı metabolik sendrom (MS) tanı kriterleri kullanılmaktadır[2].

Ürik Asit (ÜA), pürin katabolizmasının son ürünüdür. Yüksek serum ÜA seviyelerinin, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz metabolizması gibi metabolik sendrom ve KVH risk parametreleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [3,4]. Risk faktörleri ile ilişkisinin yanında, ÜA direk olarak KVH ile de ilişkilendirilmiştir [5,6].

Bu çalışmamızda, MHO ve MS bulunan obez bireyler arasında (MNHO) serum ÜA seviyelerinin tespiti ve bu grupların ayırımında bir belirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEMLER

Çalışmamızda; hastanemiz iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniklerine kilo fazlalığı şikayeti ile başvuran 18 yaş ve üstü bireylerin verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya yaşları 18 ile 70 arasında değişen, toplam 193 kadın alındı. Hipertansiyon, hiperürisemi, dislipidemi nedeniyle ilaç kullananlar, DM tanısı olan ya da HbA1c ve standart 75 gram oral glukoz tolerans testi ile değerlendirme sırasında DM tanısı alanlar dışlandı.

Bireylerin kan örnekleri en az 10 saatlik açlık sonrası, sabah alındı. Serum kreatinin ve ürik asit değerleri spektrofotometrik yöntemle (Beckman Coulter Inc. kits and LH 2000 analyzer, Lismeehan, O'Callaghan's Mills, Ireland) çalışıldı. Total koles-

terol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG) enzimatik (Beckman Coulter AU 2700 plus, Missima, Japan) yöntemle çalışıldı. Hemogloblin A1c (HbA1c) HPLC metodu ile (Adams A1c HA-8160, Arkray, Japan) ölçüldü. Tiroid stimulan hormon (TSH) kemilüminesans yöntemi ile (UniCel DXi 800 immunoassay system, Beckman Coulter, Fullerton CA, USA) değerlendirildi. Yüksek duyarlı c-reaktif protein (Hs-CRP) değerleri nefelometrik yöntemle ölçüldü. Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) Friedewald formülü ile hesaplandı. İnsülin direnci "Homeostasis Model Assessment Of Insulin Resistance (HOMA-IR)" formülüne göre (insülin (U/L) x Glukoz(mg/dL) / 405) hesaplandı [7].

Sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) hastalar oturur pozisyonda ve en az 5 dakikalık istirahat sonrası ölçüldü. Her birey için iki kez kan basıncı ölçümü yapıldı ve ortalama değer kaydedildi. Boy ve ağırlık ölçümü mümkün olan en hafif kıyafetle ve ayakkabısız olarak yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığı boyun metre cinsinden karesine bölünerek (kg/m<sup>2</sup>) hesaplandı. VKİ $\geq$ 30 olan hastalar obez olarak kabul edildi.

Metabolik sendrom tanısı "Modifiye Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III)" kriterlerine göre konuldu[8]. Ancak bel çevresi için Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin MS için referans değerleri (erkeklerde  $\geq$ 94 cm, kadınlarda  $\geq$ 80 cm) kullanıldı. Buna göre bel çevresi, serum TG düzeyi ( $\geq$ 150 mg/dL), serum HDL-K düzeyi (erkeklerde  $<$ 40mg/dL, kadınlarda  $<$ 50 mg/dL), kan basıncı ( $\geq$ 130/85 mmHg) ve serum açlık glukoz düzeyi ( $\geq$ 100 mg/dl) ölçütlerinden 3 ve daha fazla ölçüt pozitif olanlar MS olarak kabul edildi.

Metabolik sendrom kriterleri göz önünde bulundurularak çalışmaya alınanlar iki gruba ayrıldı. İlk gruba obez ve metabolik olarak sağlıklı olanlar alındı. İkinci gruba ise obez ve MS'lu bireyler alındı.

Elde edilen veriler "SPSS 17.0" programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için tanımlayıcı analizler ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenler içinse ortanca ve minimum-maksimum değerler verildi. Gruplar ara-

sı karşılaştırmalar yapılırken normal dağılım gösteren veriler için Student t testi kullanılırken, dağılımı bozuk veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi non-parametrik veriler için Spearman Korelasyon testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $P<0,05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya yaşları 18 ile 70 arasında değişen, toplam 193 kadın hasta alındı.

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri

Parametreler	Metabolik Sağlıklı Obez Grubu (n=98)	Metabolik Sağlıksız Obez Grubu (n=95)	p
Yaş (yıl)	39,4±11,5	42,6±11,5	>0,05*
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	35,5 (30-54)	36,8 (30-49)	>0,05**
Bel çevresi (cm)	107 (86-144)	112 (88-138)	0,038**
SKB (mmHg)	110 (80-160)	130 (80-190)	<0,001**
DKB (mmHg)	70 (50-100)	80 (40-100)	<0,001**
AKG (mg/dL)	86,7±8,2	95,2±12,2	<0,001*
OGTT (mg/dL)	115,4±32,3	120,3±32,9	>0,05*
Ürik Asit (mg/dL)	4,5±0,9	5,0±1,6	0,001*
HOMA-IR	2,4 (0,1-15,4)	3,7 (0,2-11,9)	<0,001**
TSH (mIU/L)	1,7 (0-4,9)	1,80 (0,1-5,7)	>0,05**
HbA1c (%)	5,4 (2,8-6,4)	5,6 (4,3-6,4)	<0,001**
Hs-CRP (mg/L)	0,37 (0,06-3,81)	0,45 (0,01-2,9)	>0,05**
Kreatinin (mg/dL)	0,63 (0,33-1,24)	0,67 (0,29-1,1)	>0,05**
TK (mg/dL)	182 (118-328)	205 (113-305)	0,008**
TG (mg/dL)	95 (37-166)	163 (43-369)	<0,001**
LDL- K (mg/dL)	115 (63-236)	118 (51-218)	0,032**
HDL- K (mg/dL)	53 (30-83)	45 (29-62)	<0,001**

\*Student T Testi, \*\*Mann-Whitney U Testi.

VKİ; Vücut Kitle İndeksi, SKB; Sistolik Kan Basıncı, DKB; Diyastolik Kan Basıncı, AKG; Açlık Kan Glukozu, OGTT; Oral Glukoz Tolerans testi 2. Saat Glukoz Değeri, HOMA-IR; Homeostasis Modeli ile İnsülin Direnci, TSH; Tiroid Stimulan Hormon, HbA1c; Glikolize Hemoglobin, TK; Total Kolesterol, TG; Trigliserid, LDL-K; Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, HDL-K; Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol.

Çalışma gruplarının klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1' de verilmiştir. Metabolik olarak sağlıklı obez ve MNHO grupları karşılaştırıldığında; yaş, VKİ, OGTT 2. saat glukoz değeri, TSH, Hs-CRP ve kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Bel çevresi, SKB, DKB, açlık kan glukozu, ÜA, HOMA-IR, HbA1c, TK, TG, LDL-K ve HDL-K değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p<0,05$ ).

Metabolik olarak sağlıklı obez grubun ÜA değeri  $4,5 \pm 0,9$  mg/dl olarak tespit edilirken, MNHO grubun ÜA değeri  $5,0 \pm 1,6$  mg/dl bulundu ( $p=0,001$ ). Obez iki grup arasında Hs-CRP değerleri açısından ise anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Hastalar ÜA değerleri dikkate alınarak, ÜA median değerlerine göre, ÜA düşük ( $<4,7$  mg/dL,  $n=96$ ) ve ÜA yüksek ( $\geq 4,7$  mg/dL,  $n=97$ ) olarak iki gruba ayrıldıklarında; ÜA'in düşük olduğu grupta MHO sayısı fazlayken [grupların hasta sayıları MHO=57 (%59,4), MNHO=39 (%40,6)], ÜA'in yüksek olduğu grupta MNHO sayısı anlamlı olarak yüksek [grupların hasta sayıları MHO=41 (%42,3), MNHO=56 (%57,7)] bulundu ( $p=0,021$ ).

Metabolik sendrom parametrelerinin sayısı ile ÜA arasındaki ilişki korelasyon testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $r=270$ ,  $p<0,001$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmamızın iki önemli bulgusu vardır. İlk olarak, MHO ile MNHO bireylerin oluşturduğu gruplar arasında Hs-CRP açısından istatistiksel olarak fark bulunmazken, ÜA seviyeleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Tespit edilen ikinci önemli bulgu ise, hastalar ÜA seviyesine göre iki ayrı gruba ayrıldığında, ÜA değerleri yüksek hasta grubunda metabolik sendromlu hasta oranının anlamlı olarak yüksek bulunmasıdır.

Tüm dünyada, dengesiz beslenme ve azalmış fiziksel aktivite nedeniyle obezite hızla artmaktadır [9]. Obezite; tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, KVH, non-alkolik hepatosteatoz, uyku apnesi, kas iskelet sistemi hastalıkları ve malign tümörlerle ilişkilidir [2,9]. Ancak, obezite bulunan ve metabolik olarak sağlıklı obez, komplike olmayan obez ya da metabolik olarak benign obez olarak adlandırılan

hastaların bir grubunun, obezite ile ilişkili morbiditelerin bir kısmından korundukları, bu morbiditelere karşı daha dirençli oldukları gösterilmiştir [1]. Antropometrik olarak, MHO grubunun, daha düşük viseral yağ oranına sahip oldukları bazı çalışmalarla gösterilmiştir [10-12]. Ayrıca, literatürde artmış ürik asit seviyelerinin visseral yağ oranı ile ilişkisini gösteren raporlar da mevcuttur [13,14].

Birçok çalışmada yüksek serum ÜA seviyelerinin, KVH risk faktörleri, KVH ve KVH progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [3-6]. Serum ÜA ile obezite, dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz metabolizması gibi KVH risk parametrelerinin ilişkisini açıklamak için birçok sebep ileri sürülmüştür. Artmış insülin seviyeleri ve insülin direnci, artmış leptin seviyeleri, obeziteye de yol açan artmış fruktoz tüketiminin ÜA'ın renal klerensini azalttığı ya da renal tübüler reabsorpsiyonunu arttırdığı ileri sürülen faktörlerdendir [15-22]. Ek olarak; hipertrigliseridemini kendisinin de ÜA'ın renal atılımını azalttığını, TG seviyelerinde azalmanın idrar ÜA seviyelerini arttırdığını ortaya koyan çalışmalar da vardır [23-25]. Serum ve idrar ÜA seviyeleri ile TG arasındaki ilişkiyi değerlendiren bu çalışmaları yorumlarken insülin direncinin de bir TG yükseklik sebebi olduğunu dikkate almak gerekmektedir [26]. Bunlara ek olarak hipotezi tersten yorumlayarak, yüksek ürik asit seviyelerinin insülin direncine yol açtığını rapor eden çalışmalar da vardır [27].

Çalışmamızda da literatürü destekleyecek şekilde, insülin direnci ve TG açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunan MHO ve MNHO grupları arasında ÜA seviyeleri de anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Ek olarak, bu iki grubun VKİ'leri farklı değilken, visseral yağ oranının dolaylı bir göstergesi olan bel çevresinin istatistiksel olarak farklı olması, bilinen visseral yağ ve ÜA ilişkisi dikkate alındığında, ürik asit seviyelerinin farklı tespit edilmesinin bir diğer sebebi olarak sunulabilir.

İnsülin direnci Wildman, Karelis ve HOMA gibi farklı metabolik sendrom tanımlamalarında kullanılmaktadır [2]. Ürik asit-insülin direnci ilişkisi dikkate alındığında, ÜA, metabolik sendrom tanı kriterlerinin her birinin etyopatogenezinde rol alan insülin direncinin bir belirteci olarak kullanılabilir.

Ürik asit literatürde, sağlıklı olmayan obez hastalarda KVH açısından güçlü bir belirteç olarak

rapor edilmiştir [28]. Artmış kardiyak hastalık riski bulunan MNHO hastalarda, MS parametrelerinin yanında, çalışmamızda da tespit ettiğimiz yüksek ürik asit seviyeleri, bu riske katkıda bulunan bir faktör olarak sunulabilir. Ayrıca, çalışmamızda, ÜA seviyeleri MS varlığının yanında, MS parametrelerinin sayısı ile de ilişkili bulunmuştur. Bu tespit, ÜA'ın MS derecesi ile de ilişkili olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Yüksek duyarlı c-reaktif protein subklinik ateroskleroz ve inflamasyon göstergesi olup, KVH için güçlü bir ön gördürücüdür [29-32]. Çalışmamızda, MHO ve MNHO grupları arasında, Hs-CRP seviyeleri açısından bir fark yokken, ÜA seviyelerinin anlamlı olarak farklı bulunması, ÜA'ın bu iki grubun KVH riski açısından daha duyarlı bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın retrospektif ve kesitsel olması nedeniyle sebep-sonuç ilişkisi kurulamayabilir. Ayrıca çalışmamızın, tek merkezli olması, hastaların tamamının kadın olması nedeniyle genel popülasyonun özelliklerini ortaya koymayabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda, MHO ve MNHO hasta grupları arasında, Hs-CRP farklı bulunmazken, ÜA seviyeleri istatistiki açıdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Ürik asit, MHO ve MNHO gruplarının ayrımında ve tedavi yaklaşımının belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabilir. İnsülin direnci, viseral yağ oranı ile yakın ilişkisi, MHO ve MNHO grupları arasında fark oluşturduğu dikkate alındığında, ürik asit, bir metabolik sendrom kriteri ve KVH risk belirteci olarak kullanılabilir. Ulaşılabilir ve duyarlı bir parametre olarak değerlendirilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Karelis AD. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet* 2008;372:1281-1283.
2. Yoo HK, Choi EY, Park EW, et al. Comparison of metabolic characteristics of metabolically healthy but obese (mho) middle-aged men according to different criteria. *Korean J Fam Med* 2013;34:19-26.
3. Ciarla S, Struglia M, Giorgini P, et al. Serum uric acid levels and metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem* 2014;120:119-122.
4. Li Y, Chen S, Shao X, et al. Association of uric acid with metabolic syndrome in men, premenopausal women and postmenopausal women. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:2899-2910.

5. Ndrepepa G, Braun S, King L, et al. Uric acid and prognosis in angiography-proven coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2013;43:256-266.
6. Deveci O, Kabakci G, Okutucu S, et al. The association between serum uric acid level and coronary artery disease. *Int J Clin Pract* 2010;64:900-907.
7. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
9. Bhurosy T, Jeewon R. Overweight and obesity epidemic in developing countries: A problem with diet, physical activity, or socioeconomic status? *Sci World J* 2014;2014: 964236.
10. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35: 971-981.
11. Taksali SE, Caprio S, Dziura J, et al. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes* 2008;57:367-371.
12. Pajunen P, Kotronen A, Korpi-Hyovalti E, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey. *BMC Public Health* 2011;11:754.
13. Shiina Y, Homma Y. Relationships between the visceral fat area on CT and coronary risk factor markers. *Intern Med* 2013; 52: 1775-1780.
14. Roriz AK, Mello AL, Guimaraes JF, et al. Imaging assessment of visceral adipose tissue area and its correlations with metabolic alterations. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:698-704.
15. Bedir A, Topbas M, Tanyeri F, et al. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. *Jpn Heart J* 2003;44:527-536.
16. Choi HK, Mount DB, Reginato AM, American College of P and American Physiological S. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005;143:499-516.
17. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:539-543.
18. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB and Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991;266:3008-3011.
19. Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 1059-1064.
20. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996;9:746-752.
21. Ter Maaten JC, Voorburg A, Heine RJ, et al. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 1997;92:51-58.
22. Nakamura K, Sakurai M, Miura K, et al. HOMA-IR and the risk of hyperuricemia: A prospective study in non-diabetic Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106:154-160.
23. Tinahones FJ, Soriguer FJ, Collantes E, Perez-Lindon G, Sanchez Guijo P and Lillo JA. Decreased triglyceride levels with low calorie diet and increased renal excretion of uric acid in hyperuricaemic-hyperlipidaemic patients. *Ann Rheum Dis* 1995;54:609-610.
24. Li LJ, Chen H, Ren JY, Wang L and Luo Y. [Effects of micronized fenofibrate on lipid and uric acid metabolism in patients with hyperlipidemia]. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2009;41:541-544.
25. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health* 2004; 4: 9.
26. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225-1236.
27. Zhu Y, Hu Y, Huang T, et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;447:707-714.
28. Mange 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:E71-77.
29. de Ferranti SD, Rifai N. C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovasc Pathol* 2007; 16: 14-21.
30. Kannel WB. Overview of hemostatic factors involved in atherosclerotic cardiovascular disease. *Lipids* 2005; 40: 1215-1220.
31. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2129-2138.
32. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47:403-411.