Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

Tesis profesional:

Hiperinsulinemia e hiperuricemia como factores que aumentan la tasa de mortalidad, estudio de cohorte retrospectivo.

Para obtener el grado de:

Licenciatura en Medicina

Presenta: Maximino Acevedo Fernández

Director: Dra. M. Elba González Mejía

Co-Director: Dr. Enrique Torres Rasgado

A 21 de Febrero de 2024, Puebla, Pue.

Índice

I. Lista de abreviaturas 5
II. Lista de tablas y figuras 7
1. Resumen 8
2. Introducción 9
3. Antecedentes 10
3.1 Antecedentes generales 10
3.1.1 Insulina 10
3.1.1.2 Historia de la insulina. 10
3.1.1.3 Síntesis de la insulina. 10
3.1.1.4 Señalización de los receptores de insulina. 10
3.1.1.5 Función normal de la insulina. 11
3.1.1.6 Degradación de la insulina 12
3.1.2 Ácido úrico 12
3.1.2.1 Historia del ácido úrico 12
3.1.2.2 Metabolismo normal del ácido úrico 12
3.1.2.3 Función normal del ácido úrico 13
3.1.2.4 Aclaramiento del ácido úrico 14
3.1.3 Definición de hiperinsulinemia 14
3.1.4 Definición de hiperuricemia 14
3.1.5 Epidemiología de hiperinsulinemia e hiperuricemia 14
3.2 Antecedentes específicos 15
3.2.1 Fisiopatología de la hiperinsulinemia 15
3.2.1.1 Comorbilidades asociadas con hiperinsulinemia 17
3.2.1.1.1 Diabetes tipo 2 17
3.2.1.1.2 Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) 17
3.2.1.1.3 Disfunción endotelial e hipertensión 17
3.2.1.1.4 Obesidad 18
3.2.1.2 Mortalidad en hiperinsulinemia 18
3.2.2 Fisiopatología de la hiperuricemia 19
3.2.2.1 Comorbilidades asociadas a la hiperuricemia 20
3.2.2.1.1 Enfermedad Renal 20

3.2.2.1.2 Enfermedad cardiovascular 20
3.2.2.1.3 Diabetes tipo 2 21
3.2.2.2 Mortalidad en la hiperuricemia 21
4. Planteamiento del problema 23
5. Objetivos 24
5.1 Objetivo general 24
5.2 Objetivos particulares 24
6.0 Material y métodos 25
6.1 Diseño del estudio 25
6.2. Ubicación espacio-temporal 25
6.3 Estrategia de trabajo 25
6.4 Muestreo 27
6.4.1. Definición de la unidad de población 27
6.4.2. Selección de la muestra 27
6.4.3. Criterios de selección de las unidades de muestreo 27
6.4.3.1. Criterios de inclusión 27
6.4.3.2. Criterios de exclusión 27
6.4.3.3. Criterios de eliminación 28
6.4.4. Diseño y tipo de muestreo 28
6.4.5. Tamaño de la muestra 28
6.5. Definición de las variables y escalas de medición 30
6.6. Método de recolección de datos 38
6.7. Técnicas y procedimientos 38
6.8. Análisis de datos 42
6.9. Diseño estadístico 42
6.9.1. Hipótesis estadística 42
6.9.2. Pruebas estadísticas 42
7. Resultados 43
7.1 Selección de la muestra 43
7.2 Características de la población 44
7.3 Riesgo de mortalidad 49
8. Discusión 51

9. Conclusiones..... 56
10. Perspectivas 57
11. Bibliografía. 59

I. Lista de abreviaturas

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NCHS: National Center for Health Statistics

HR: Hazard Ratio

(+): Positivo

(-): Negativo

95% CI: Intervalo de confianza del 95%

GLUT: Transportador de glucosa

PI3K: Fosfatidilinositol 3 cinasa

PIP3: Fosfatidilinositol trifosfato

AKT: Serina-treonina cinasa

ATP: Adenosina trifosfato

GTP: Guanosina trifosfato

NADH: Dinucleótido de nicotinamida adenina

PRPP: Fosforribosil Pirofosfato

URAT1: Transportador de aniones y uratos tipo 1

DT2: Diabetes tipo 2

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

GNAS: región genética

FTO: región genética

MC4R: región genética

IRS-1: Sustrato de receptor de insulina tipo 1

IRS-2: Sustrato de receptor de insulina tipo 2

FOXO1: Forkhead box protein O1

EHGNA: Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica

IMC: Índice de masa corporal

AMPK: Proteína cinasa activada por AMP

RNA: Ácido Ribonucleico

HbA1c: Hemoglobina Glucosilada

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

MEC: Mobile Examination Center

ADA: American Diabetes Association

RI: Resistencia a la insulina

ALT: Alanino-aminotransferasa

AST: Aspartato-aminotransferasa

GGT: Gamma glutamil transferasa

LDH: Lactato deshidrogenasa

HDL: Lipoproteína de alta densidad

LDL: Lipoproteína de baja densidad

NLRP3: NOD-like receptor Pyrin domain containing 3

IRS1: Genes asociados a receptor de insulina tipo 1

IRS2: Genes asociados a receptor de insulina tipo 2

AHA: American Heart Association

II. Lista de tablas y figuras

Tabla 1. Definición de las variables y su escala de medición

Tabla 2. Características demográficas de la población de estudio

Tabla 3. Características antropométricas de la población de estudio

Tabla 4. Características glicémicas y renales de la población de estudio

Tabla 5. Perfil hepático de la población de estudio

Tabla 6. Características de laboratorio de la población de estudio

Tabla 7. Riesgo de mortalidad en los grupos de estudio.

Figura 1. Vía de Señalización de la insulina.

Figura 2. Síntesis y excreción del ácido úrico

Figura 3. Fisiopatología de la hiperinsulinemia

Figura 4. Fisiopatología de la hiperuricemia

Figura 5. Conexión entre hiperuricemia e hiperinsulinemia con las morbilidades de cada una de dichas entidades.

Figura 6. Cálculo del tamaño de muestra mediante el uso del programa MedCalc Version 22.016.

Figura 7. Selección de la muestra.

Figura 8. Disminución de la supervivencia en los grupos de estudio.

1. Resumen

Antecedentes: La hiperinsulinemia e hiperuricemia han sido condiciones conocidas que aumentan la tasa de mortalidad de manera independiente. Existen ciertas complicaciones que comparten, tales como diabetes tipo 2, enfermedad renal y enfermedad cardiovascular. A pesar de tener comorbilidades similares, hasta el momento su efecto combinado no ha sido evaluado. Por lo que el objetivo de este estudio es determinar el riesgo entre los estados de hiperinsulinemia e hiperuricemia con la tasa de mortalidad.

Métodos: Se tomaron los ciclos del 2003-2018 de la base de datos NHANES para realizar este estudio. Se dividió a la muestra en grupos de la siguiente manera: control (sin hiperinsulinemia y sin hiperuricemia), con hiperinsulinemia (≥ 11 μU/mL) y sin hiperuricemia, sin hiperinsulinemia y con hiperuricemia (≥7.0 mg/dL para hombres y ≥5.8 mg/dL para mujeres), con hiperinsulinemia y con hiperuricemia. Las diferencias entre los grupos fueron evaluadas con el test de Rao-Scott-Chi^2 para las variables categóricas y se usó el modelo general lineal para las variables continuas. Se usó la regresión de Cox para poder obtener los cocientes de riesgos con intervalo de confianza del 95%.

Resultados: Se encontró una diferencia significativa ($p<0.05$) en la tasa de mortalidad entre el grupo control (2.3 ± 0.2%), el grupo de hiperinsulinemia (3.1 ± 0.3%), el grupo de hiperuricemia (4.0 ± 0.8%) y el grupo con ambas condiciones (5.1 ± 0.8%). Comparado con el grupo control, cuando se evalúa a cada grupo por separado, existe un notable aumento del riesgo de mortalidad para el grupo de hiperinsulinemia (HR: 1.50, 95%CI: 1.12-2.01, p=0.007) y el de hiperuricemia (HR: 1.80, 95%CI:1.18-2.75, p=0.006). Sin embargo, cuando ambas condiciones están presentes, parece haber un aumento aditivo en el efecto del riesgo de mortalidad (HR: 2.32, 95%CI: 1.66-3.25, $p<0.001$).

Conclusión: Por separado la hiperinsulinemia y la hiperuricemia aumentaron significativamente la tasa de mortalidad, del mismo modo, la presencia combinada de ambas patologías fue asociada con un incremento significativo de la tasa de mortalidad. Los participantes con peso normal o mayores de 40 años fueron los grupos más afectados.

Palabras clave: Insulina, enfermedad metabólica, NHANES, Obesidad, ácido úrico, supervivencia, mortalidad.

2. Introducción

La hiperinsulinemia, definida como exceso de hormona insulina en sangre, es una condición conocida por alterar la fisiología normal de los carbohidratos (1), dicha condición es conocida como la precursora de resistencia a la insulina (2). Mientras que la hiperuricemia, definida como exceso de ácido úrico en sangre, es una condición que ha sido asociada fuertemente a enfermedad cardiovascular, sin embargo, actualmente existe una tendencia a asociarla con síndrome metabólico y problemas relacionados con el metabolismo de los carbohidratos (3) (4).

Distintos estudios han evaluado la mortalidad en pacientes con hiperinsulinemia e hiperuricemia como condiciones independientes, hallando un aumento significativo en la tasa de mortalidad (2) (5) (6) (7). Las posibles causas asociadas han sido teorizadas a nivel molecular y a nivel clínico. Por ejemplo, los sujetos con hiperinsulinemia han sido relacionados con problemas tales como obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular (8) (9). En tanto que los sujetos con hiperuricemia han sido asociados con problemas como artritis gotosa, enfermedad renal y enfermedad cardiovascular (10) (11) (12). Dichas condiciones podrían estar afectando el curso de vida de las personas, sin embargo, hasta el momento no se ha evaluado el efecto combinado que pueden tener la hiperinsulinemia y la hiperuricemia sobre la tasa de mortalidad. El objetivo de este estudio es evaluar el riesgo entre los estados de hiperinsulinemia e hiperuricemia con la tasa de mortalidad.

3. Antecedentes

3.1 Antecedentes generales

3.1.1 Insulina

La insulina es una proteína de 51 aminoácidos, un heterodímero consistente en 2 cadenas, la cadena A con 21 aminoácidos y la cadena B con 30 aminoácidos, unida por 2 enlaces disulfuro (A7-B7 y A20-B19) y una tercera unión tipo cisteína en la cadena A (A6-A11) (13). El gen que codifica a la insulina, se encuentra en el cromosoma 11, dicho gen está compuesto de 3 exones y 2 intrones (14).

3.1.1.2 Historia de la insulina.

En 1889 se estudió al órgano regulador del metabolismo de carbohidratos, el páncreas; se describieron los síntomas hiperglicémicos al observarlos en perros después de una pancreatectomía total (15). Posteriormente, en 1894 se detalló una hormona que podía afectar las concentraciones de glucosa en sangre. En 1916 fue cuando se propuso el nombre de “insulina”, asimismo se propuso el mecanismo de acción y su metabolismo (16). En 1921, se descubrió en humanos, sin embargo, fue hasta 1922 que se sintetizó y se pudo usar, lo que le consiguió un premio nobel en 1923 a Frederick G. Banting, John J. R. Macleod, James B. Collip y a Charles H. Best por dicho avance en la medicina (17).

3.1.1.3 Síntesis de la insulina.

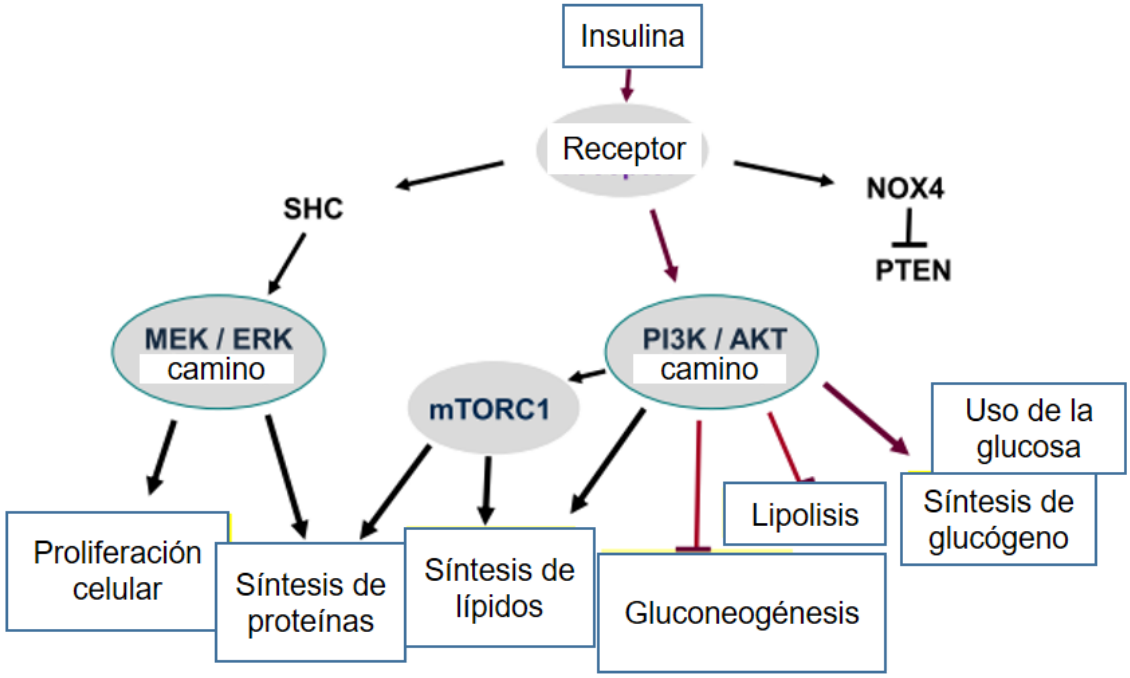
La síntesis de la insulina inicia en las células beta del páncreas. Se sintetiza una proteína, la preproinsulina, que contiene 110 residuos para posteriormente pasar al retículo endoplásmico rugoso donde se corta, para obtener una preinsulina de 24 residuos, dicho número de residuos representan el péptido C (13). Una vez hecho esto, se corta el péptido C, para obtener a la insulina, lista para ser liberada a circulación gracias a los transportadores de glucosa GLUT 2 (18).

3.1.1.4 Señalización de los receptores de insulina.

Una vez que la insulina está en sangre y se une a un receptor de membrana, éste sufre un cambio conformacional (19). La autofosforilación del receptor de insulina permite que la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K) sintetice fosfatidilinositol trifosfato (PIP3), llevando así a

la activación de la proteína específica serina-treonina cinasa (AKT), permitiendo así todos sus efectos (1).

Figura 1. Vía de Señalización de la insulina.



Fuente: Modificado de Kolb, H. 2020 (1)

3.1.1.5 Función normal de la insulina.

La insulina tiene una vida media de 12 minutos, tiempo que permite desarrollar múltiples efectos:

1. Control de los niveles de glucosa, auxiliándose de otras hormonas tales como somatostatina y glucagón (15).
2. Control de la producción hepática de glucosa inhibiendo la gluconeogénesis y glucogenólisis (19).
3. Translocación de los trasportadores de glucosa GLUT 4, que se encuentran principalmente en tejido adiposo y músculo esquelético, con la consecuente entrada de glucosa a la célula (1).
4. Efecto anticatabólico en las proteínas, se evita su degradación (15).

5. En el tejido cerebral regula el apetito elevando la expresión de la pro-opiomelanocortina y reduciendo la expresión de neuropéptido Y (18). Se ha demostrado también que modula la memoria, las emociones y las funciones cognitivas (20).
6. Una vez la glucosa es absorbida en el tejido músculo esquelético, permite que ésta sea la principal fuente de energía, regulando así el uso de otras vías de producción de glucosa, con el consecuente control de ácidos grasos, aminoácidos y producción de ATP (21).

3.1.1.6 Degradación de la insulina

La insulina se aclara en el hígado, mediante el primer paso 80% con una vida media de 3 a 5 minutos (22). Otra de las principales maneras de aclaramiento de la insulina, es mediante la filtración glomerular, sin embargo, suele ser reabsorbida en el túbulo proximal (18).

3.1.2 Ácido úrico

El ácido úrico, también llamado 2,6,8-trioxipurina, representa un derivado de las moléculas de purina –adenina, guanina (23). Las purinas se pueden obtener en la dieta mediante carne y sus derivados, así como pescados (sardinas, anchoas), vegetales (espárragos, espinacas) y en la cerveza (23, 24).

3.1.2.1 Historia del ácido úrico

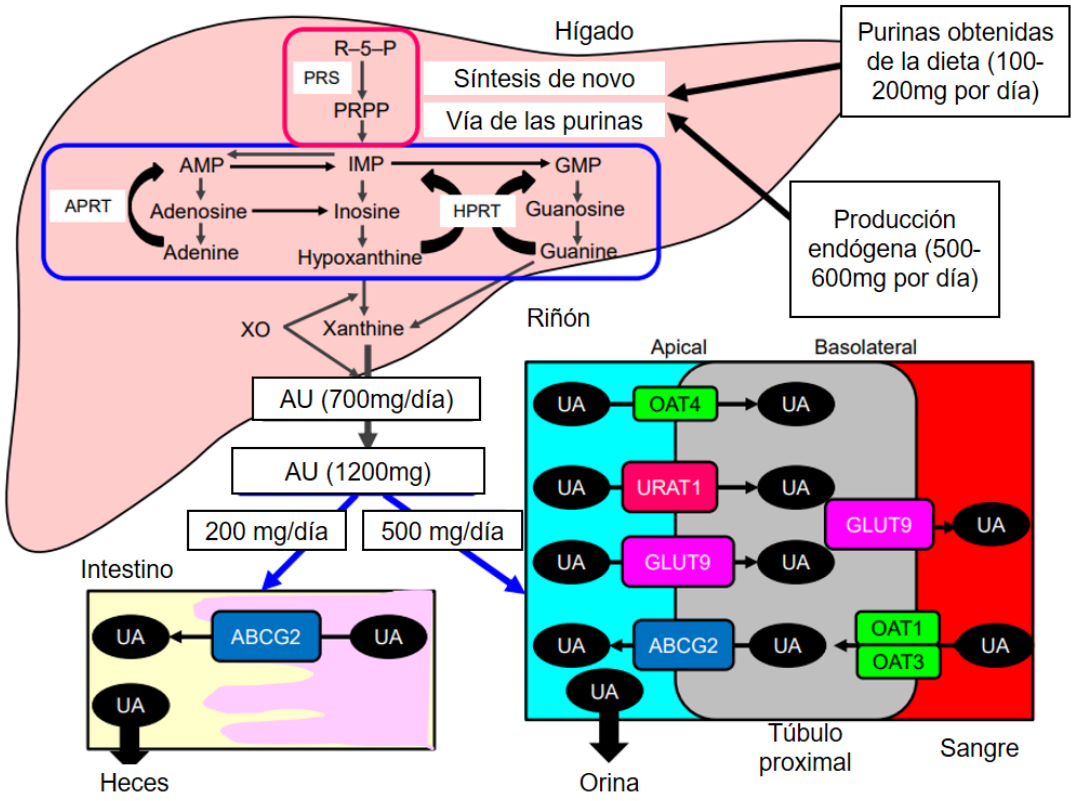
El primer registro que se tiene de la enfermedad gotosa es por parte de los egipcios en el 2640 a. n. e. (25). Posterior a ellos, Hipócrates y Galeno también describieron a una enfermedad con depósitos en las articulaciones (25). Fue hasta el siglo XVII que Carl Wilhelm Scheele, un farmacéutico suizo, descubrió una molécula que se relacionó con los casos de gota ($C_5H_4N_4O_3$) (26).

3.1.2.2 Metabolismo normal del ácido úrico

La producción del ácido úrico está dada principalmente por el hígado, secundario a la ingesta y a la producción endógena (27). Las purinas, el compuesto del cual deriva el ácido úrico, son moléculas importantes para el metabolismo como el ATP, GTP, NADH y la

coenzima A (23). Todo inicia por una síntesis de novo con la Ribosa-5-fosfato convertida a Fosforribosil Pirofosfato (PRPP), para posteriormente formar la inosina; estos pasos permiten generar muchas vías para la formación de purinas (27). Los últimos dos pasos del metabolismo de las purinas incluyen a la enzima Xantina Oxidoreductasa, que permite generar los productos de desecho y transformar a la Xantina en Urato (24).

Figura 2. Síntesis y excreción del ácido úrico



Fuente: Modificado de Yanai, H. 2021 (32)

3.1.2.3 Función normal del ácido úrico

Se han asociado diferentes efectos alrededor del ácido úrico, dentro de los principales destacan:

1. El ácido úrico permite mantener una adecuada presión vascular en ausencia de sodio (28).
2. Permite amortiguar diferentes especies reactivas de oxígeno, por lo que se le ha asociado con un efecto antioxidante (28).

3. Se ha asociado que cantidades elevadas de ácido úrico están presentes en niveles de estrés alto y muerte celular, por lo que puede ser un marcador adecuado para muerte celular (29).
4. El ácido úrico se ha asociado con preeclampsia, por lo que también tiene una participación regulatoria en la placenta (30).

3.1.2.4 Aclaramiento del ácido úrico

El ácido úrico en muchas especies puede ser catabolizado por la uricasa, sin embargo, en la especie humana, no existe esa enzima por lo que el ácido úrico tiene que ser excretado por vía renal (31). El 70% del ácido úrico es aclarado por los riñones, de este porcentaje el 90% es filtrado y reabsorbido por transportadores tales como el transportador de aniones y uratos tipo 1 (URAT1) y el transportador de glucosa número 9 (GLUT9) (27) (32). El 30% del ácido úrico restante es excretado por vía gastrointestinal (23).

3.1.3 Definición de hiperinsulinemia

Actualmente no existe una definición absoluta y precisa para hiperinsulinemia, usualmente se toman distintos valores de corte para la hormona insulina. Pese a su estandarización, se han encontrado ensayos donde hay 1.8 veces variaciones en las medidas, por lo mismo, se debe consultar el estándar de laboratorio (9). Por lo cual, para este estudio se toma Hiperinsulinemia, como exceso de hormona insulina en sangre, medido en cohortes de población estadounidense y mexicana, tomando como promedio 8 ± 3 μU/mL. (3) (33) (34).

3.1.4 Definición de hiperuricemia

Hiperuricemia se define como el exceso de ácido úrico en el organismo, tomando como valores promedios ≥7.0 mg/dL para hombres y ≥5.8 mg/dL para mujeres (3) (35).

3.1.5 Epidemiología de hiperinsulinemia e hiperuricemia

Los sujetos con hiperinsulinemia tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, cáncer y un riesgo elevado de sufrir muerte prematura (36) (37) (38). Sin embargo, actualmente no se han hecho estudios observacionales únicamente para evaluar la prevalencia de hiperinsulinemia. La mayoría de los estudios se

concentran en observar a las patologías subsecuentes a ésta, tal como la resistencia a la insulina que cuenta con prevalencias de hasta el 30% en población obesa (39) (40). Es frecuente que el desenlace de la resistencia a la insulina sea la diabetes tipo 2 (DT2). La DT2 presentó una prevalencia del 10 al 20% en 2006 en la población mexicana de más de 40 años de edad, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) (41).

Una revisión sistemática del 2000 al 2014 arrojó que la prevalencia de hiperuricemia se encuentra en rangos del 5.5% al 23.6% (42). Otro estudio encontró resultados similares (8.9%-24.4%) evaluando a la población general (43). Con respecto a la enfermedad sintomática, la cual recibe el nombre de gota, ésta presenta una prevalencia promedio del 1.2% (42).

3.2 Antecedentes específicos

3.2.1 Fisiopatología de la hiperinsulinemia

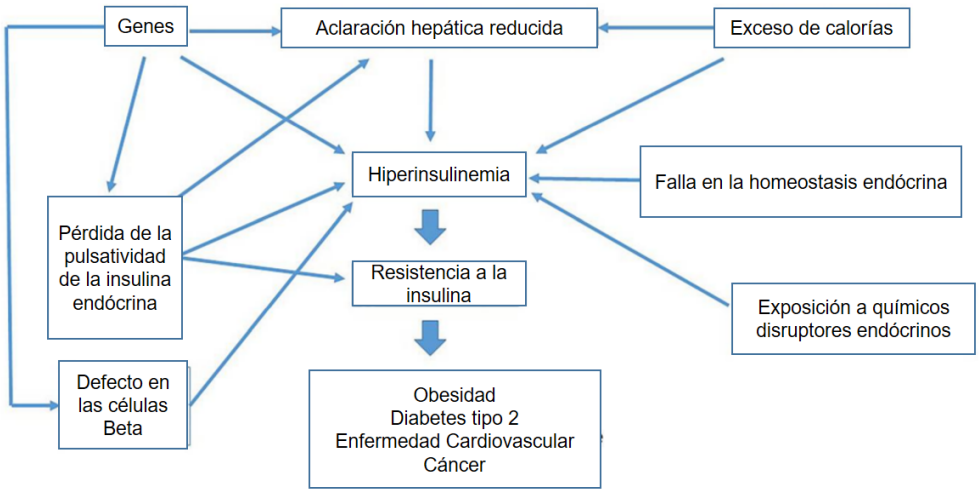
Se han descrito distintos mecanismos para entender la patogénesis de la hiperinsulinemia. Factores dietéticos y ambientales como sedentarismo, el exceso de ingesta calórica, particularmente una dieta alta en carbohidratos refinados, así como la obesidad central han sido relacionadas como la causa principal (44). Los estados hiperlipídicos, particularmente el exceso de ácidos grasos libres, han demostrado estimular la secreción de insulina (45). Endulzantes artificiales como la sacarina, estimulan también la secreción de insulina en las células β del páncreas (46). Dichas condiciones mencionadas, están relacionadas con factores modificables del individuo, llevando a poder reducirse.

Dentro de los componentes no modificables se encuentran los factores genéticos, cuya evidencia actual ha demostrado que son fundamentales para el desarrollo de la hiperinsulinemia (47), su heredabilidad en familias se ha demostrado (48), así como su estudio en gemelos idénticos (49). Particularmente, los cambios epigenéticos en regiones GNAS, así como variantes genéticas en dominios FTO y MC4R han sido asociados con hiperinsulinemia y riesgo de obesidad (44).

Una de las principales teorías menciona que el 75% de la secreción de insulina es pulsátil y cuando dicha acción fisiológica se pierde, existe un riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y su posteriormente diabetes tipo dos (9). Matveyenko, *et al*. evaluaron el uso

de insulina intravenosa constante versus un patrón pulsátil, llevando así una baja señalización de las vías IRS-1 y IRS-2, baja actividad de moléculas efectoras como AKT y FOXO1, así como una reducida expresión de glucokinasa, sugiriendo que la pulsatividad de la insulina, se relaciona con la sensibilización hepática de insulina (50). Además, el curso de las investigaciones actuales ha determinado que la pulsatividad en la insulina, impulsa el aclaramiento de la misma por el hepatocito (51). En un individuo normal, la glucosa plasmática se mantiene en rangos normales mediante un sistema de retroalimentación negativa, por ejemplo, después de la comida, la secreción de insulina es estimulada por un aumento de glucosa, y ésta misma se mantiene en rangos normales (52). Sin embargo, cuando los sujetos pierden la capacidad normal de adaptabilidad, la insulina, trata de compensar las fallas (52). Modelos previos sugerían que el paso inicial era resistencia a la insulina y consecuentemente hiperinsulinemia, sin embargo, estudios más actuales han mostrado que es al revés (9). La evidencia sugiere que hay una primera fase donde la glucosa puede estar en rangos normales, mientras que la insulina excede los rangos para mantener una homeostasis, a dicho estado se le conoce como hiperinsulinemia (9).

Figura 3. Fisiopatología de la hiperinsulinemia



Fuente: Modificado de Janssen, J. 2021 (9)

Para comprender el fenómeno de la hiperinsulinemia se puede abordar desde el incremento en la producción de la hormona y también en la falta de aclaramiento por parte del hígado. Cuando existen condiciones de sedentarismo y de dieta hipercalórica, el

aclaramiento hepático de insulina decrece (53). Las enzimas degradantes de insulina, ejercen un control para los niveles sistémicos, se han asociado anomalías genéticas y epigenéticas que disminuyen el aclaramiento de la insulina (47) (54). Por consiguiente, al aumentar la producción y disminuir el aclaramiento, los estados de hiperinsulinemia se prolongan.

3.2.1.1 Comorbilidades asociadas con hiperinsulinemia

En la actualidad existe evidencia que relaciona a la hiperinsulinemia con múltiples desórdenes metabólicos y cardiacos, los más destacados son los siguientes:

3.2.1.1.1 Diabetes tipo 2

En un estudio realizado en hombres en Israel durante 24 años de seguimiento, se encontró que la hiperinsulinemia fue el factor que mayor predicción tuvo para medir la progresión de padecer diabetes tipo 2 (55). Las causas de desarrollo de diabetes tipo 2 son muchas, desde ambientales, genéticas hasta relacionadas con los estilos de vida. Una de las más atribuidas en los últimos años son los efectos provocados por la hiperinsulinemia, provocando resistencia a la insulina y en un plazo mayor: diabetes tipo 2 (44). Dicha asociación entre hiperinsulinemia y el desarrollo de diabetes tipo 2, ha sido reforzada de acuerdo a la teoría de: hiperinsulinemia-resistencia a la insulina-diabetes tipo 2 (9).

3.2.1.1.2 Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA)

Rhee, *et. al.* realizó un estudio en personas sin diabetes, donde se midió durante 5 años los niveles de insulina, donde encontró una asociación entre hiperinsulinemia y EHGNA (56). Esta condición se explica por la correlación directa que existe entre lípidos intrahepáticos e insulina (57). Sujetos con EHGNA tienden a tener una reducción en el aclaramiento de la insulina hepática, formando así un ciclo vicioso (58).

3.2.1.1.3 Disfunción endotelial e hipertensión

Se ha encontrado que sujetos con hipertensión tienen una menor sensibilidad a la insulina comparado con personas sin hipertensión (59). Resultados similares se han encontrado en sujetos con obesidad o sobrepeso e hipertensión (60). Estudios de aleatorización mendeliana han mostrado la asociación entre hiperinsulinemia, hipertensión arterial sistémica, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (61). Hill *et. al*. observó que

existía una tendencia en las personas aparentemente sanas con hiperinsulinemia, éstas presentaban un incremento elevado en eventos cardiovasculares, comparado con personas sin hiperinsulinemia (62). La conexión entre estas enfermedades puede estar dada por una vía compartida provocada por la hiperinsulinemia al afectarse el tono simpático, la vía renina angiotensina aldosterona o la misma disfunción endotelial (63) (64) (65) (66).

3.2.1.1.4 Obesidad

Actualmente hay suficiente evidencia que relaciona a la hiperinsulinemia como un importante precursor para desarrollar obesidad (8) (67). Desde el punto de vista genético se han encontrado predisposiciones genéticas para el aumento de estímulo glucosa-insulina en pacientes con IMC alto (68). Una de las consecuencias que provoca la hiperinsulinemia crónica es reducir la sensibilidad a la insulina, reduciendo así la función del tejido adiposo graso pardo, y por lo tanto aumenta la cantidad de tejido adiposo graso en el organismo (69).

3.2.1.2 Mortalidad en hiperinsulinemia

Wiebe, *et. al.* encontraron una asociación directa entre hiperinsulinemia y mortalidad (HR 1.83, 95% CI 1.48–2.26), dicha asociación fue independiente del IMC, debido a que, en dicho estudio, se encontró que los sujetos con IMC alto tenían menor tasa de mortalidad (5). La conexión entre hiperinsulinemia y su mortalidad se ha tratado de explicar mediante su conexión con la obesidad y el alto flujo de ácidos grasos libres (70). Otros estudios han relacionado a la hiperinsulinemia con una disminución en la esperanza de vida, debido a las comorbilidades, tales como enfermedad renal, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, EHGNA y diferentes tipos de cáncer (1) (5) (2) (71) (72). Por consiguiente, la hiperinsulinemia, a través de la relación entre las comorbilidades asociadas podría generar un aumento en la mortalidad.

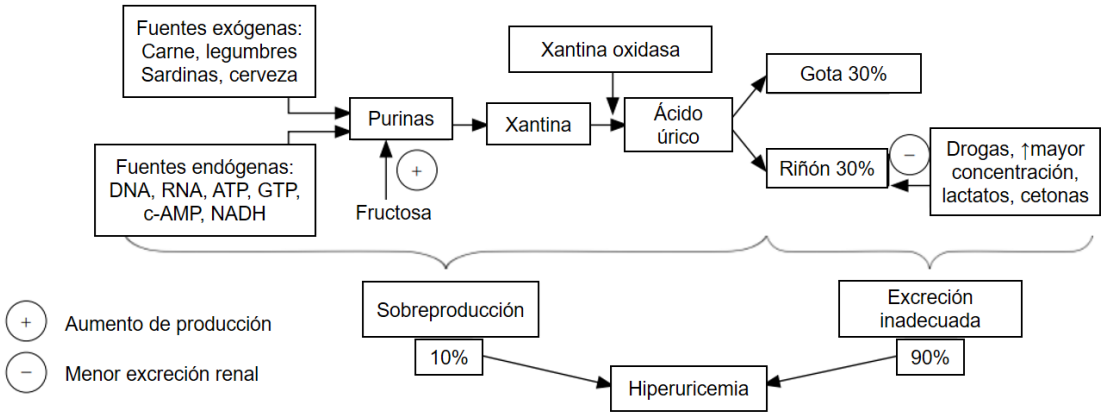
Otra de las hipótesis planteadas es la toxicidad por insulina. Cuando las células son expuestas constantemente a la insulina en condiciones no fisiológicas, tiende a haber una respuesta de “resistencia” por parte de los tejidos receptores, afectándose la vía de señalización PI3K-AKT (1) (73). Por consiguiente, hay una menor disponibilidad de la vía AKT en células musculares y el tejido graso, propiciando una menor translocación de GLUT

4 a la superficie (74). Todo esto resultando en un estado de actividad anabólica desbalanceada con supresión de autofagia celular (1).

3.2.2 Fisiopatología de la hiperuricemia

Los factores dietéticos contribuyen a la hiperproducción de ácido úrico, particularmente con la ingesta de carne, comida del mar y cerveza, debido a que son fuentes de comida con altos índices de purinas (12). A pesar de que la fructosa no es una fuente directa de purinas, el aumento en su consumo puede elevar la producción de ácido úrico al incrementar la degradación del ATP (43). Otro de los factores endógenos que se han asociado con un incremento en la producción de ácido úrico es la inducción de aldolasa reductasa, dicha enzima metaboliza la glucosa en sorbitol y otra enzima llamada sorbitol deshidrogenasa puede convertir sorbitol en fructosa, aumentando así los niveles de ácido úrico (75).

Figura 4. Fisiopatología de la hiperuricemia



Fuente: Modificado de Skoczyńska, M. 2020 (43)

La manera en que otros animales metabolizan el ácido úrico es mediante la enzima uricasa, sin embargo, se teoriza que perdimos dicha habilidad como adaptación para aumentar el tono vascular, la longevidad y la inteligencia (12) (76). Por lo que la principal medida para evitar el exceso de ácido úrico es mediante la excreción renal o gastrointestinal (12). El riñón tiene un peso fundamental en la fisiopatogenia de la hiperuricemia, alrededor del 90% de las causas son atribuidas a una inadecuada excreción renal y el 10% a una

producción excesiva (43). Los mecanismos asociados a hiperuricemia son: disminución de la filtración y excreción renal de ácido úrico, aumento de reabsorción tubular (77) (78).

3.2.2.1 Comorbilidades asociadas a la hiperuricemia

La presencia del exceso de ácido úrico en sangre ha sido un tema de estudio para los científicos, tomando de ejemplo el cerebro, podemos observar que han existido asociaciones entre hiperuricemia y ciertos tipos de inteligencia así como mayor longevidad (79, 80). Sin embargo, éste no es el caso para la mayoría de las personas. En su mayoría, los estados de hiperuricemia han sido fuertemente asociados a artritis gotosa (10) (81), no obstante, otras patologías también han tomado relevancia los últimos años.

3.2.2.1.1 Enfermedad Renal

Las personas que padecen hiperuricemia tienen un alto riesgo de padecer enfermedad renal y trastornos cardiometabólicos (12) (11). El riesgo asociado de desarrollar enfermedad renal terminal es de 5 a 9 veces mayor en personas con hiperuricemia (82). El mecanismo de la injuria renal producida por hiperuricemia se ha encontrado asociado a daño microvascular e infiltración de macrófagos (83).

3.2.2.1.2 Enfermedad cardiovascular

Los principales efectos biológicos causados por el ácido úrico radican en la inducción de estrés oxidativo, disfunción endotelial y la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (32). La aterosclerosis coronaria está relacionada el estrés oxidativo, disfunción endotelial y la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (84). Dichas asociaciones han llevado a relacionar al ácido úrico con enfermedad cardiovascular (85).

La hiperuricemia sea asintomática o no, se ha relacionado con estados hipertensivos (86), principalmente, la hiperuricemia estimula al sistema renina angiotensina aldosterona lo cual promueve una disfunción endotelial al inhibir la vía del óxido nítrico (87). Asimismo, el exceso de ácido úrico se ha relacionado con mayores niveles de angiotensina II y mayores niveles de senescencia endotelial (87). Promoviendo enfermedad cardiovascular secundaria a hipertensión (88).

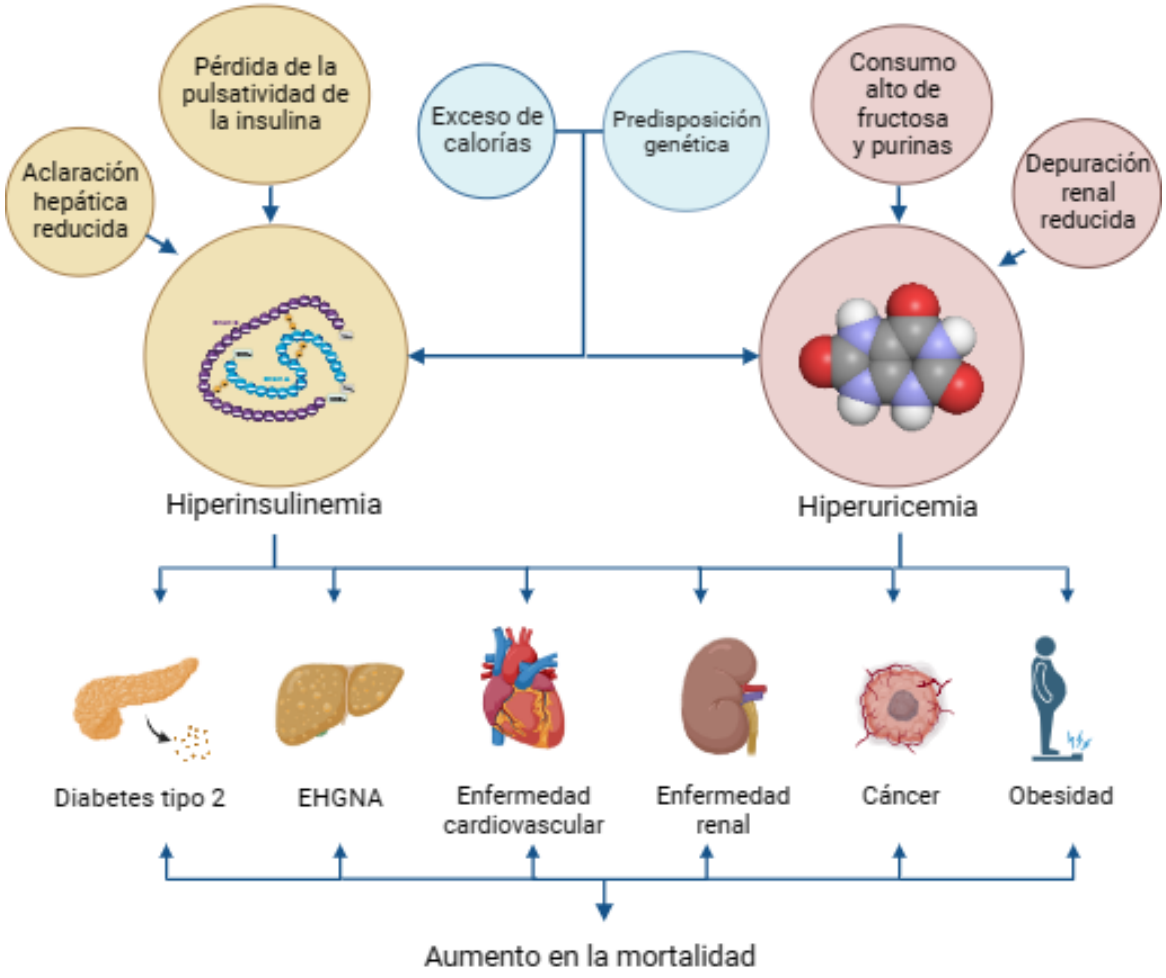
3.2.2.1.3 Diabetes tipo 2

El ácido úrico ha mostrado inhibir la proliferación de células beta pancreáticas, mediante la inhibición de la vía AMPK (89). Asimismo, se ha asociado una resistencia al paso de la glucosa por parte de la insulina en estados de hiperuricemia, al provocar disfunción endotelial mediante la interferencia con el ciclo de óxido nítrico (90). La otra manera en la que la hiperuricemia provoca resistencia a la insulina es mediante inflamación local debido a especies reactivas de oxígeno (91) . Dichos mecanismos explican cómo diferentes estudios han relacionado a la hiperuricemia asintomática como un factor independiente para desarrollar resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 (86) .

3.2.2.2 Mortalidad en la hiperuricemia

Un meta análisis encontró que por cada 1 mg/dL que aumenta el ácido úrico, hay un riesgo relativo de mortalidad por enfermedad coronaria 1.20 (95 % CI: 1.10–1.29) (6). Un estudio hecho en población estadounidense, encontró que a partir de 6mg/dL, de ácido úrico las personas tenían una mayor mortalidad comparada con la población general (92). Un estudio realizado con la misma base de datos NHANES, encontró una relación entre la hiperuricemia y las muertes por enfermedad cardiovascular (HR, 1.48; 95% CI, 1.13-1.96) (7). Existen 2 hipótesis principales asociadas a la mortalidad en condiciones de hiperuricemia. La primera es el efecto biológico cardiovascular que tiene el ácido úrico (32) (6) (7) y la segunda es la instauración y agravamiento de la enfermedad renal (82) (83).

Figura 5. Conexión entre hiperuricemia e hiperinsulinemia con las morbilidades de cada una de dichas entidades.



Fuente: Elaboración propia.

4. Planteamiento del problema

El síndrome metabólico a nivel mundial cuenta con una prevalencia del 10 al 84%, particularmente en México dicha cifra se encuentra en 41%. El síndrome metabólico se ha relacionado con la hiperinsulinemia y la hiperuricemia en la literatura médica. La hiperinsulinemia es la precursora de la resistencia a la insulina, dicha patología cuenta con una prevalencia de hasta un 30% en población obesa, mientras que la prevalencia de la hiperuricemia es de hasta 23.6%. Dichas patologías han sido relacionadas con alta tasa de mortalidad, la razón sigue estudiándose.

Múltiples estudios han abordado a la hiperinsulinemia e hiperuricemia como factores que aumentan la tasa de mortalidad de manera independiente, no obstante, hasta el momento no existe un estudio que evalúe a la hiperinsulinemia e hiperuricemia juntos, como factores que afecten la tasa de mortalidad, por lo que el presente estudio pretende demostrar la relación entre dichas condiciones clínicas y su tasa de mortalidad.

Estudiándose la relación, se podrán hacer mayores modificaciones en la atención de primer nivel, reduciendo costos por morbi-mortalidad. Las metabolopatías como hiperinsulinemia e hiperuricemia, son frecuentemente pasadas por alto o subdiagnosticadas en la práctica clínica, por lo que, al demostrar la relación con la mortalidad, se podrá destacar la importancia de la atención precoz de estas entidades, sin necesidad de dejar pasar el tiempo, para que sus consecuencias como la Diabetes Mellitus tipo 2 y Gota afecten a los pacientes. Lo cual, nos lleva a la siguiente pregunta de investigación: *¿Cuál es el efecto combinado de la hiperuricemia y la hiperinsulinemia con respecto a la mortalidad en una muestra de población de NHANES?*

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Determinar el riesgo entre los estados de hiperinsulinemia e hiperuricemia con la mortalidad.

5.2 Objetivos particulares

1. Definir a la población de estudio mediante la base de datos NHANES.
2. Identificar a la población sin hiperinsulinemia y sin hiperuricemia, con hiperinsulinemia y sin hiperuricemia, sin hiperinsulinemia y con hiperuricemia, con hiperinsulinemia y con hiperuricemia.
3. Caracterizar demográfica, antropométrica y bioquímicamente a los grupos de estudio.
4. Determinar el efecto que tiene la hiperinsulinemia y la hiperuricemia con la mortalidad en los grupos de estudio.

6.0 Material y métodos

6.1 Diseño del estudio

Por sus características este estudio fue diseñado de la siguiente manera:

-Observacional: Los resultados obtenidos son post intervención, no se pueden manipular las muestras y no se realizará ningún intento de cambiar este resultado, únicamente se describirá la relación causa-efecto.

-Analítico: Prueba una hipótesis de exposición-resultado. Los individuos de la población son clasificados de acuerdo con la ausencia o presencia de la variable de estudio.

-Cohorte: Incluye sujetos con una característica bien definida.

-Longitudinal: Se tomará la información de datos existentes en dos puntos específicos con el objetivo de identificar exposición-resultado.

-Retrospectivo: Es de carácter retrospectivo al considerar que ya se cuenta con la exposición a la o las variables en el momento del estudio.

-Unicéntrico: Los participantes serán obtenidos únicamente de una ubicación (base de datos NHANES).

6.2. Ubicación espacio-temporal

El análisis de este estudio se llevó a cabo en el departamento de Genética en la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla durante el periodo de Enero 2023-Diciembre2023.

6.3 Estrategia de trabajo

Este estudio fue realizado en 4 etapas:

Etapa 1: Recopilación e integración de la base de datos

Se trabajó en la descarga de archivos por parte de las bases de datos. Se usó NHANES para descargar las siguientes variables:

- Demográficos: sexo biológico, edad, etnia.
- Examinación: peso corporal, estatura/talla, circunferencia de la cintura, índice de masa corporal, IMC categoría, tensión sistólica, tensión diastólica.
- Laboratorio: glucosa plasmática en ayunas, insulina basal en ayuno, hemoglobina glucosilada (HbA1c), nitrógeno ureico en sangre, creatinina en suero, creatinina en orina, colesterol total, lipoproteína de baja densidad, lipoproteína de alta densidad, triglicéridos, apolipoproteína b, albúmina, albúmina en orina, fosfatasa alcalina, alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma glutamil transferasa, bilirrubina total, conteo de plaquetas, lactato deshidrogenasa, ácido úrico, prueba de embarazo en orina, anticuerpo core hepatitis B, anticuerpo de superficie hepatitis B, antígeno de superficie hepatitis B, anticuerpo hepatitis D, anticuerpo hepatitis C, amplificación RNA para hepatitis C, anticuerpos contra VIH tipo 1 y 2.
- Cuestionario: pregunta de embarazo, pregunta sobre Cáncer, aplicación médica.

Se usó la base de datos de NCHS (National Center for Health Statistics) para los datos referentes a mortalidad. Se realizó una base de datos en Excel, donde se colocaron las variables de interés de acuerdo con cada paciente. Posteriormente se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Se dividió a la muestra en grupos de la siguiente manera: control (sin hiperinsulinemia y sin hiperuricemia), con hiperinsulinemia (≥ 11 μU/mL) y sin hiperuricemia, sin hiperinsulinemia y con hiperuricemia (≥7.0 mg/dL para hombres y ≥5.8 mg/dL para mujeres), con hiperinsulinemia y con hiperuricemia.

Etapa 2: Análisis de los resultados

Una vez obtenida la base de datos, se exportaron los datos completos al programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v26.0 de IBM Corp. Se hizo un análisis de datos para muestras complejas donde se usó el modelo linear general para caracterizar la muestra y observar las tendencias de las variables. Para observar la tasa de supervivencia se usó la curva de Kaplan Meier y se usó la regresión de Cox para obtener el cociente de riesgo (Hazard Ratios) evaluando el evento correspondiente (mortalidad).

Etapa 3: Redacción y publicación

Una vez adquiridos los resultados del análisis estadístico, se interpretaron y se estableció una conclusión en relación a hiperinsulinemia e hiperuricemia con la tasa de mortalidad.

6.4 Muestreo

6.4.1. Definición de la unidad de población

Los participantes de este estudio pertenecen a la base de datos National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), la cual es una gran encuesta transversal que recopila sistemáticamente datos sobre pruebas de laboratorio, exámenes médicos y entrevistas para posterior estudio. El presente estudio se llevará a cabo con los ciclos comprendidos entre 2003-2018.

6.4.2. Selección de la muestra

Para ser parte de la selección de muestra los participantes de este estudio debieron pertenecer a la base de datos NHANES, durante los ciclos comprendidos entre 2003-2018. Así también debió estar disponible su información de mortalidad en el NCHS.

6.4.3. Criterios de selección de las unidades de muestreo

Se seleccionó la muestra mediante los siguientes criterios:

6.4.3.1. Criterios de inclusión

-Tener entre 18 y 65 años

-No estar en estado de gestación

-Tener niveles de ácido úrico entre 0.5 y 12 mg/dL

-Tener niveles de insulina entre 1-100 uU/mL

-Ser elegibles de acuerdo a los datos de mortalidad presentados por NCHS

6.4.3.2. Criterios de exclusión

-Bajo peso (IMC<18.5 kg/m2) u obesidad mórbida (>40 kg/m^2)

-Padecer comorbilidades no relacionadas a hiperinsulinemia e hiperuricemia que aumenten la tasa de mortalidad, como cáncer, infecciones víricas como Hepatitis B, C o D, así como el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

-Muerte debido a accidente.

6.4.3.3. Criterios de eliminación

-No contar con valores para insulina y ácido úrico.

6.4.4. Diseño y tipo de muestreo

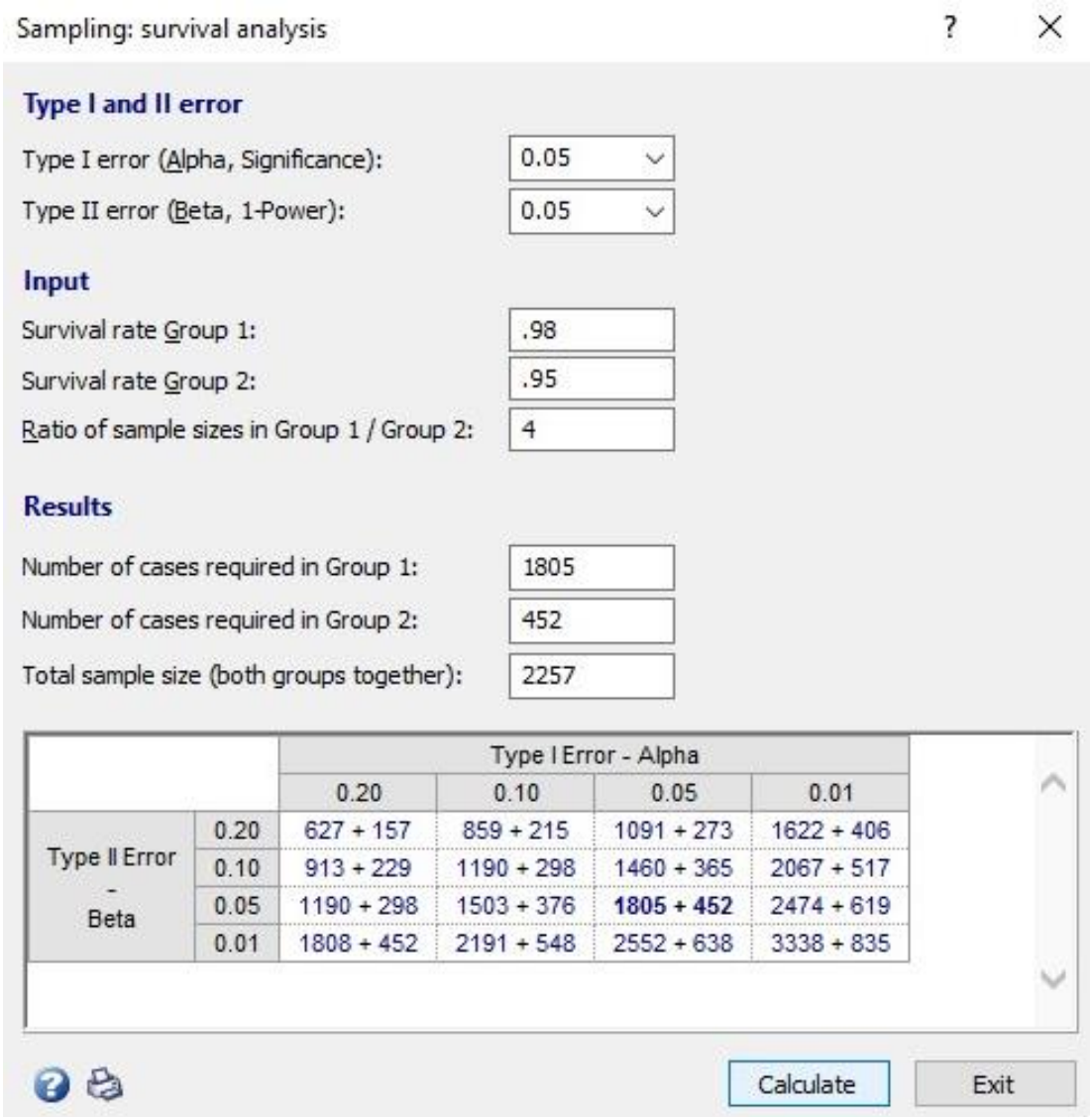
Se realizó un diseño de probabilidades para muestras complejas con variables ponderadas, elaborado a partir de un diseño de probabilístico estratificado de múltiples etapas. Este diseño fue implementado en una muestra que representa a los grupos de población de los Estados Unidos de América con el objetivo de obtener una muestra representativa.

6.4.5. Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó usando el programa MedCalc Version 22.016. Se eligió el tamaño de muestra de acuerdo a la modalidad de análisis de supervivencia, donde la significancia Alfa se designó el valor en 0.05, para el poder Beta se eligió 0.05. Contemplando un análisis de mortalidad del siglo XXI (93), se eligió colocar los datos de supervivencia. De acuerdo a Porchia et. al. (3), se consideró mantener la relación de 4 para el grupo control versus el grupo con hiperinsulinemia e hiperuricemia.

Para que la muestra sea representativa, se obtuvieron los números mínimos, siendo de 1805 personas para el grupo control y 452 personas para el grupo de hiperinsulinemia e hiperuricemia.

Figura 6. Cálculo del tamaño de muestra mediante el uso del programa MedCalc Version 22.016.



Fuente: Captura de pantalla del programa MedCalc Version 22.016.

6.5. Definición de las variables y escalas de medición

Tabla 1. Definición de las variables y su escala de medición.

Variable	**Definición**	*Tipo de variable*	*Escala de medición*	*Designación*
Sexo biológico	Condición biológica-orgánica que permite discernir entre hombre y mujer en la especie humana.	Cualitativa	Nominal	Hombre
				Mujer
Edad	Medición de tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el periodo reportado.	Cuantitativa	Discreta	Años
Etnia	Clasificación sociocultural de las personas que tienen una ascendencia común y comparten rasgos culturales, lingüísticos, fenotípicos.	Cualitativa	Nominal	Mexicano-Americano
				Otros hispanos
				Caucásico
				Afroamericano
				Otras razas
Peso corporal	Cantidad de masa que posee una persona.	Cuantitativa	Continua	Kilogramos (kg)
Estatura/ Talla	Altura de una persona medida desde la cabeza a los pies.	Cuantitativa	Continua	Centímetros (cm)

Circunferen-cia de la cintura	Indicador del tejido adiposo abdominal, medida con una cinta entre el reborde costal y la cresta iliaca. Se expresa en centímetros.	Cuantitativa	Continua	Centímetros
Índice de Masa Corporal	Parámetro que indica la relación entre el peso y la talla, utilizada para clasificar el peso. Se calcula dividiendo el peso de una persona medido en kilogramos por el cuadrado de su altura en metros (kg/m2).	Cuantitativa	Continua	Kg/m^2
IMC categoría	Clasificación de la relación entre el peso y la talla dictada por la OMS.	Cualitativa	Ordinal	Bajo peso Peso Normal Sobrepeso Obesidad grado I Obesidad grado II Obesidad grado III
Bajo peso	IMC <18.5 kg/m^2	Cuantitativa	Continua	Kg/m^2
Peso Normal	IMC entre 18.5 y 24.9 kg/m^2	Cuantitativa	Continua	Kg/m^2

Sobrepeso	IMC entre 25.0 y 29.9 kg/m^2	Cuantitativa	Continua	Kg/m^2
Obesidad grado I	IMC entre 30.0 y 34.9 kg/m^2	Cuantitativa	Continua	Kg/m^2
Obesidad grado II	IMC entre 35.0 y 39.9 kg/ m^2	Cuantitativa	Continua	Kg/m^2
Obesidad grado III	IMC >40 kg/ m^2	Cuantitativa	Continua	Kg/m^2
Tensión sistólica	Fuerza ejercida por la sangre contra las paredes arteriales en el momento de la sístole cardiaca (contracción), medida indirectamente por un baumanómetro de pulso.	Cuantitativa	Continua	mmHg
Tensión diastólica	Fuerza ejercida por la sangre contra las paredes arteriales en el momento de la diástole cardiaca (relajación), medida indirectamente por un baumanómetro de pulso.	Cuantitativa	Continua	mmHg
Glucosa plasmática en ayunas	Valor del nivel de glucosa en plasma después de un periodo de 9 horas de ayuno.	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
Insulina basal en ayuno	Valor del nivel de insulina en sangre, después de un periodo de 9 horas de ayuno.	Cuantitativa	Discreta	µU/dL

Hemoglobina glucosilada (HbA1c)	Valor del nivel de HbA1c en sangre.	Cuantitativa	Discreta	%
Nitrógeno ureico en sangre	Valor del nivel de nitrógeno ureico en sangre. Se expresa en mg/dL.	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
Creatinina en suero	Valor del nivel de creatinina en sangre.	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
Creatinina en orina	Valor del nivel de creatinina en orina.	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
Colesterol total	Valor del nivel de colesterol total en sangre.	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
Lipoproteína de baja densidad	Valor del nivel de la lipoproteína de baja densidad en sangre.	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
Lipoproteína de alta densidad	Valor del nivel de la lipoproteína de alta densidad en sangre.	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
Triglicéridos	Valor del nivel de triglicéridos en sangre.	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
Apolipopro-teína B	Valor del nivel de Apolipoproteína en sangre..	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
Albúmina	Valor del nivel de albúmina en sangre.	Cuantitativa	Discreta	g/dL
Albúmina en orina	Valor del nivel de albúmina en orina.	Cuantitativa	Discreta	ug/mL

Fosfatasa alcalina	Valor del nivel de Fosfatasa alcalina en sangre. Se expresa en U/L.	Cuantitativa	Discreta	U/L
Alanino aminotransfe-rasa	Valor del nivel de Alanino aminotransferasa en sangre.	Cuantitativa	Discreta	U/L
Aspartato aminotransfe-rasa	Valor del nivel de Aspartato aminotransferasa en sangre.	Cuantitativa	Discreta	U/L
Gamma glutamil transferasa	Valor del nivel de Gamma glutamil transferasa en sangre.	Cuantitativa	Discreta	U/L
Bilirrubina total	Valor del nivel de bilirrubina total en sangre.	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
Conteo de plaquetas	Valor del nivel de conteo de plaquetas en sangre.	Cuantitativa	Discreta	1000 células/uL
Lactato deshidroge-nasa	Valor del nivel de Lactato deshidrogenasa en sangre.	Cuantitativa	Discreta	U/L
Ácido úrico	Valor del nivel de Ácido úrico en sangre.	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
HOMA-IR	Índice de Resistencia a la insulina evaluado con la siguiente fórmula: (glucosa)(insulina)/405.	Cuantitativa	Discreta	Unidades

Tolerancia normal de glucosa	Se tienen que cumplir los siguientes criterios: -Valores menores a 100 mg/dL en la glucosa basal en ayuno. -Valores menores a 5.8% en la HbA1c. -Valores menores a 140 mg/dL en la prueba de tolerancia a la glucosa.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo Negativo
Prediabetes	Se tiene que cumplir alguno de los siguientes criterios: -Valores iguales o mayores a 100 mg/dL y menores a 126 mg/dL en la glucosa basal en ayuno. -Valores iguales o mayores a 5.8% y menores a 6.5% en la HbA1c. -Valores iguales o mayores a 140 mg/dL y menores a 200mg/dL en la prueba de tolerancia a la glucosa.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo Negativo
Diabetes	Se tiene que cumplir al menos uno de los siguientes criterios: -Recibir tratamiento para diabetes.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo

	-Valores mayores a 126 mg/dL en la glucosa basal en ayuno. -Valores mayores a 6.5% en la HbA1c. -Valores mayores a 200 mg/dL en la prueba de tolerancia a la glucosa.			Negativo
Muerte	Cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias o encefálicas.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo Negativo
Muerte accidental	Muerte producida por la acción imprevista, de un agente externo que actúa súbitamente sobre la persona independientemente de su voluntad.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo Negativo
Prueba de embarazo en orina	Prueba cualitativa que mide a la hormona Gonadotropina con una concentración mínima de 25 mIU/mL usando la prueba 25 hCG test kit (Beckman Coulter).	Cualitativa	Dicotómica	Positivo Negativo
Pregunta de embarazo	Se pregunta directamente a la participante si se considera que se encuentra en estado de gestación.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo Negativo
		Cualitativa	Dicotómica	Positivo

Anticuerpo Core Hepatitis B	Prueba cualitativa que mide la presencia de Anticuerpos Core para Hepatitis B.			Negativo
Anticuerpo de Superficie Hepatitis B	Prueba cualitativa que mide la presencia de Anticuerpos de Superficie para Hepatitis B.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo
				Negativo
Antígeno de Superficie Hepatitis B	Prueba cualitativa que mide la presencia de Antígenos de Superficie para Hepatitis B.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo
				Negativo
Anticuerpo Hepatitis D	Prueba cualitativa que mide la presencia de Anticuerpos para Hepatitis D.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo
				Negativo
Anticuerpo Hepatitis C	Prueba cualitativa que mide la presencia de Anticuerpos para Hepatitis C.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo
				Negativo
Amplificación RNA para Hepatitis C	Prueba cualitativa que amplifica el RNA de Hepatitis C para detectar la presencia en sangre.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo
				Negativo
Anticuerpos contra VIH tipo 1 y 2	Prueba cualitativa de inmunoensayo la cual mide anticuerpos contra VIH.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo
				Negativo
Pregunta sobre Cáncer	Se realiza la pregunta respecto si algún médico le ha dado el diagnóstico de algún tipo de cáncer.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo

				Negativo
Aplicación médica	Se realiza la pregunta sobre si posee algún equipo médico del cuál dependa su supervivencia, por ejemplo marcapasos.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo
				Negativo

Fuente: Elaboración propia.

6.6. Método de recolección de datos

La recolección de datos se hizo mediante dos plataformas: 1) NHANES, donde se obtuvieron los datos de laboratorio, cuestionario, antropometría y demográficos de los participantes del año 2003-2018; y 2) NCHS, donde se obtuvieron los datos de mortalidad de los participantes con el punto de cohorte de 2019. Después de identificar las variables de interés utilizadas en el estudio se importaron al programa Excel.

6.7. Técnicas y procedimientos

Las variables antes mencionadas se dividieron en clústeres (demográficos, dietarios, examinación, laboratorio, cuestionario). Dado que las entrevistas se realizan en casa o en determinados centros, los apartados como cuestionario y demográfico son el resultado de encuestas. Para las variables de examinación, se realiza una examinación antropométrica junto con otras variables de interés en los *Mobile Examination Center* (MEC). De igual manera, se siguen estándares de calidad rigurosos en todos los MEC para asegurar que el tratamiento y procesamiento de muestras sea adecuado para las variables de laboratorio.

Las técnicas para cada una de las variables están descritas en el sitio web de NHANES (https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/default.aspx), sin embargo, las técnicas específicas resumidas para la sección de laboratorio son:

- Glucosa plasmática en ayunas: Método enzimático mediante hexoquinasa.

- Insulina basal en ayuno: Se usa el AIA-PACK IRI que es un ensayo inmunoenzimométrico de dos sitios que se realiza en el analizador del sistema Tosoh AIA.
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c): Las formas de la A1c son separadas mediante el cromatograma. Los componentes separados pasan a través de la celda de flujo del fotómetro, donde el analizador mide los cambios en la absorbancia a 415 nm. El analizador integra y reduce los datos en bruto, y luego calcula los porcentajes de cada hemoglobina.
- Nitrógeno ureico en sangre: Se obtiene cuantitativamente la concentración de BUN mediante método enzimático de tasa de conductividad. Se usa el sistema DxC800.
- Creatinina en suero: El sistema DxC8000 utiliza el método de tasa de Jaffe, para determinar la concentración de creatinina. El sistema usa espectrometría de masas de dilución isotópica, donde se toman lecturas de absorbancia a 520nm entre 19-25 segundos después de la inyección de la muestra.
- Creatinina en orina: Mediante método enzimático, la creatinina se convierte en creatina bajo la actividad de la creatinasa.
- Colesterol total: El método de laboratorio es mediante ensayo enzimático. Mediante colesterasa se le quita la esterificación, después con peróxido de oxígeno para producir un producto color 505nm con el que se mide fotométricamente.
- Lipoproteína de baja densidad: Se calculó de manera indirecta de acuerdo a la fórmula de Friedewald.
- Lipoproteína de alta densidad: se añade primero una solución de sulfato dextrano y magnesio para formar complejos solubles en agua para las fracciones de colesterol no HDL. Se agrega un reactivo con el cual los ésteres de colesterol HDL forman un pigmento azul y se mide por fotometría a 600nm.
- Triglicéridos: Se utiliza una lipasa proteica para hidrólisis rápida y completa de triglicéridos a glicerol, se oxida y se obtienen peróxido de hidrógeno, con el que la peroxidasa forma un colorante rojo para así medirse fotométricamente.
- Apolipoproteína B: Mediante reacción inmunoquímica, la molécula formará complejos inmunes con anticuerpos, posteriormente se hará pasar luz, la cual los complejos inmunes dispersarán y se compara contra un estándar.

- Albúmina: El sistema DxC800 obtiene la concentración de albúmina mediante el método de punto final bicromático. La albúmina se combina con el reactivo de Púrpura de Bromocresol, posteriormente se mide la absorbancia a 600nm.
- Albúmina en orina: Inmunoensayo fluorescente en fase sólida para la medición de la albúmina urinaria.
- Fosfatasa alcalina: El sistema DxC800 usa el método cinético de velocidad empleando un buffer de 2-Amino-2-Methyl-1-Propanol para medir la actividad enzimática. El sistema monitorea la tasa de cambio en absorbancia a 410nm.
- Alanino aminotransferasa: El sistema DxC800 usa el método de tasa enzimática para medir la molécula. El sistema monitorea la actividad enzimática con absorbancia a 340 nm.
- Aspartato aminotransferasa: El sistema DxC800 usa el método de tasa enzimática para medir la molécula. El sistema monitorea la actividad enzimática con absorbancia a 340 nm.
- Gamma glutamil transferasa: El sistema DxC800 usa el método de tasa enzimática para medir la molécula. El sistema monitorea la actividad enzimática con absorbancia a 410 nm.
- Bilirrubina total: El sistema DxC800 usa el método de punto final cronometrado (Diazo Jendrassik-Grof) para medir la concentración de la molécula. El sistema monitorea la actividad enzimática con absorbancia a 520 nm.
- Conteo de plaquetas: Obtenido del método de contar y medir de Beckman Coulter DxH 800, junto con un dispositivo automático de dilución y mezcla para el procesamiento de la muestra.
- Lactato deshidrogenasa: El sistema DxC800 usa el método de tasa enzimática para medir la molécula. El sistema monitorea la actividad enzimática con absorbancia a 340 nm.
- Ácido úrico: El sistema DxC800 usa el método de punto final para medir la concentración de la molécula. El sistema monitorea la actividad enzimática con absorbancia a 520 nm.

- Prueba de embarazo en orina: Se usó el kit de prueba hCG Icon 25 (Beckman Coulter), el cual es un inmunoensayo cromatográfico rápido para la detección cualitativa de Gonadotropina Coriónica Humana.
- Anticuerpo core hepatitis B: Se realiza utilizando el Paquete de Reactivos VITROS Anti-HBc. Se utiliza una técnica de inmunoensayo competitivo. Se unen el anti-HBc con el antígeno de la core del virus de la hepatitis B. Se conjuga con peroxidasa HRP y se mide mediante reacción luminiscente.
- Anticuerpo de superficie hepatitis B: Se realiza utilizando el Paquete de Reactivos VITROS Anti-HBs. Se usa una reacción luminsciente mediante luminol y sal de perácido.
- Antígeno de superficie hepatitis B: Se realiza mediante el Paquete de Reactivos VITROS HBsAg. Se utiliza una técnica de inmunoensayo inmunométrico con la reacción del antígeno con anticuerpos monoclonales anti-HBs, marcándose con peroxidasa HRP y se mide mediante reacción luminiscente.
- Anticuerpo hepatitis D: La determinación cualitativa del anti-HD se hace mediante un ensayo competitivo simultáneo. Posteriormente se añade cromógeno incoloro, para producirse una reacción que produce color que se mide con un fotómetro.
- Anticuerpo hepatitis C: Para antes de 2013 se usaba la prueba de detección de anticuerpos mediante inmunoensayo y posteriormente se sometían a pruebas de confirmación mediante ensayo de inmunotransferencia. Después de 2013 se actualizaron las técnicas donde se realiza un periodo de incubación de 16 horas para la confirmación de anticuerpos.
- Amplificación RNA para hepatitis C: Se usa el examen COBAS AMPLICOR HCV MONITOR versión 2.0 donde se realiza un examen de amplificación in vitro de ácido nucleico.
- Anticuerpos contra VIH tipo 1 y 2: Todos los especímenes fueron examinados mediante ensayo inmunoenzimatico con péptido sintético (Genetic Systems HIV-1/HIV-2 Peptide EIA). Cualquier muestra reactiva fue probada de nuevo con Genetic Systems HIV-1/HIV-2 Peptide EIA. Aquellos reactivos repetidos fueron sometidos a una prueba más específica el Cambridge Biotech HIV-1 Western Blot Kit (Calypte Biomedical Corporation, Rockville, MD).

Las variables de mortalidad (muerte y muerte accidental) se obtuvieron del sitio de la NCHS, cuyos datos son registrados por parte del gobierno de los Estados Unidos de manera electrónica como parte de sus estadísticas.

Una vez registradas las variables en el programa Excel se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión para posteriormente categorizar de acuerdo con los valores de cohorte establecidos. Una vez obtenida la base de datos se importó al programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v26.0 de IBM Corp.

6.8. Análisis de datos

Se analizaron los datos para evaluar la asociación y calcular los Hazard Ratios para los grupos: hiperinsulinemia(-)/hiperuricemia(-), hiperinsulinemia(+)/hiperuricemia(-), hiperinsulinemia(-)/hiperuricemia(+), hiperinsulinemia(+)/hiperuricemia(+)

6.9. Diseño estadístico

6.9.1. Hipótesis estadística

H0: La hiperinsulinemia y la hiperuricemia no aumentan la tasa de mortalidad.

H1: La hiperinsulinemia y la hiperuricemia aumentan la tasa de mortalidad.

6.9.2. Pruebas estadísticas

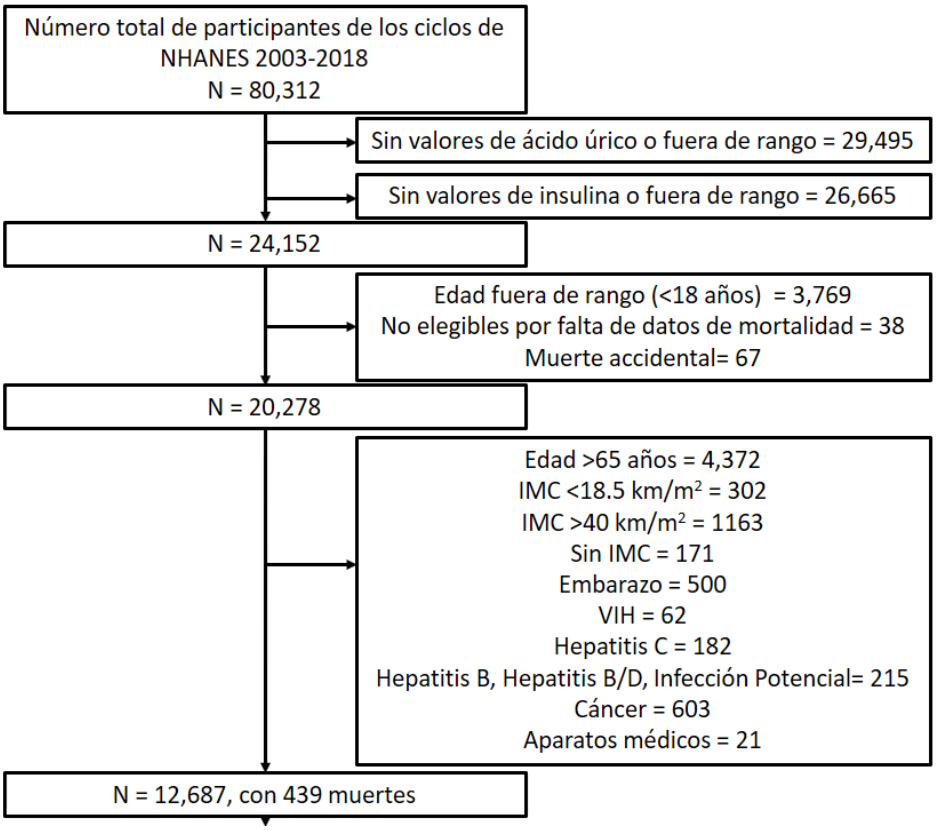
Todos los análisis se realizaron utilizando la opción de diseño de estudio para muestras complejas en el programa estadístico SPSS. Para las variables cuantitativas se calculó la media y el error estándar; para las variables categóricas se presentarán con porcentaje y error estándar. Las diferencias entre los grupos estarán determinadas mediante la prueba de Rao Scott-Chi^2 o usando el modelo lineal general y ajustadas con el Student's T-test. Para determinar el efecto que tienen la hiperinsulinemia y la hiperuricemia sobre la tasa de mortalidad, se usaron curvas de Kaplan-Meier y para obtener los cocientes de riesgos (HR; Hazard Ratios) se usó la regresión de Cox con un intervalo de confianza del 95 %. Los valores $P < 0,05$ (dos colas) se consideraron estadísticamente significativos.

7. Resultados

7.1 Selección de la muestra

Usando la base de datos de NHANES, se obtuvieron 80,312 registros de posibles participantes, sin embargo, 69.9% de la población fue removida por tener valores perdidos o fuera de rango de las variables ácido úrico o insulina. Posterior a esto, 3,874 participantes fueron removidos por ser menores de edad, no tener datos de mortalidad disponibles o si se reportó alguna muerte de tipo accidental. Por último, 7,591 participantes fueron removidos debido a ser mayores de 65 años, tener un IMC fuera de rangos o con valores faltantes, embarazo, enfermedades virales (VIH, Hepatitis B, C, B/D o una infección potencial), cáncer o algún aparato médico del cual su vida dependiera (Por ejemplo: marcapasos). Esto resultó en una muestra de 12,687 participantes (Figura 7), los cuales representan 69,427,651 personas en los Estados Unidos. La tasa de mortalidad obtenida para este análisis fue de 3.5%.

Figura 7. Selección de la muestra.



7.2 Características de la población

Tabla 2. Características demográficas de la población de estudio

Categoría	Hiperinsulinemia / Hiperuricemia			
	- / -	+ / -	- / +	+ / +
N - crudo	6666	3753	971	1297
N - ponderado	38,219,399	18,533,714	5,726,009	6,948,529
Variables demográficas				
Sexo biológico				
Mujer (%)	51.3 ± 0.8 [b, c, d]	45.7± 1.1 [a, c, d]	39.2 ± 1.9 [a, b, d]	39.7 ± 1.8 [a, b, c]
Hombre (%)	48.7 ± 0.8 [b, c, d]	54.3 ± 1.1 [a, c, d]	60.8 ± 1.9 [a, b, d]	60.3 ± 1.8 [a, b, c]
Edad (años)	40.1± 0.3 [c, d]	40.7 ± 0.3 [d]	42.0 ± 0.6 [a, d]	43.1 ± 0.5 [a, b]
Etnicidad (%)				
México-americanos	8.5 ± 0.6 [b, c, d]	15.1 ± 1.2 [a, c, d]	5.9 ± 0.7 [a, b, d]	9.1 ± 0.7 [a, b, c]
Otros Hispanos	5.9 ± 0.6 [b, c, d]	7.7 ± 0.7 [a, c, d]	3.7 ± 0.7 [a, b, d]	6.0 ± 0.8 [a, b, c]
Caucásicos	67.8 ± 1.3 [b, c, d]	57.9 ± 01.7 [a, c, d]	69.0 ± 2.1 [a, b, d]	64.7 ± 2.0 [a, b, c]
Afroamericanos	10.0 ± 0.6 [b, c, d]	11.8 ± 0.8 [a, c, d]	11.1 ± 1.1 [a, b, d]	11.2 ± 1.0 [a, b, c]
Otras razas	7.8 ± 0.5 [b, c, d]	7.4 ± 0.7 [a, c, d]	10.2 ± 1.3 [a, b, d]	9.1 ± 1.0 [a, b, c]

Fuente: elaboración propia. Los datos son presentados con la media ± desviación estándar. Los valores de P determinan las diferencias de datos, para las variables categóricas se usó el test de Rao-Scott Chi-cuadrado; para las variables continuas se usó el análisis de para muestras complejas ajustado Student's T-test. La diferencia significativa con ($p<0.05$, bilateral) entre los grupos son indicadas con un subíndice: [a] vs hiperinsulinemia(-)/hiperuricemia(-); [b] vs hiperinsulinemia(+)/hiperuricemia(-); [c] vs hiperinsulinemia(-)/hiperuricemia(+); [d] vs hiperinsulinemia(+)/hiperuricemia(+)

El grupo control obtuvo un porcentaje de 55% de la muestra, como era esperado, seguido por el grupo de hiperinsulinemia (26.7%), hiperuricemia (8.2%) y el grupo con ambas condiciones (10%) (Tabla 1). Para el grupo control, la muestra tuvo una proporción similar de hombres y mujeres, para los otros 3 grupos hubo una mayor prevalencia de hombres, particularmente en los grupos de hiperuricemia y el grupo de ambas patologías. La edad fue similar para los 4 grupos. En cuanto a la etnicidad, la mayor población en todos los

grupos fueron los caucásicos, seguido por afroamericanos para los grupos control, hiperuricemia y el grupo mixto; la segunda raza más prevalente para el grupo de hiperinsulinemia fue el mexicoamericano (Tabla 1).

Tabla 3. Características antropométricas de la población de estudio

Categoría	Hiperinsulinemia / Hiperuricemia			
	- / -	+ / -	- / +	+ / +
Variables antropométricas				
Peso (kg)	73.9 ± 0.2 [b, c, d]	87.5 ± 0.3 [a, c, d]	82.4 ± 0.6 [a, b, d]	95.3 ± 0.6 [a, b, c]
Altura (cm)	169.5 ± 0.1 [c, d]	169.9 ± 0.2 [c, d]	171.4 ± 0.4 [a, b]	171.2 ± 0.4 [a, b]
Circunferencia cintura (cm)	90.0 ± 0.2 [b, c, d]	102.4 ± 0.3 [a, c, d]	96.8 ± 0.5 [a, b, d]	108.6 ± 0.4 [a, b, c]
IMC (kg/m^2)	25.6 ± 0.1 [b, c, d]	30.2 ± 0.1 [a, c, d]	28.0 ± 0.2 [a, b, d]	32.4 ± 0.2 [a, b, c]
Peso normal (%)	49.4 ± 0.8 [b, c, d]	13.9 ± 0.8 [a, c, d]	26.2 ± 1.8 [a, b, d]	3.8 ± 0.6 [a, b, c]
Sobrepeso (%)	35.6 ± 0.7 [b, c, d]	35.1 ± 1.0 [a, c, d]	44.6 ± 2.3 [a, b, d]	23.8 ± 1.6 [a, b, c]
Obesidad I (%)	12.1 ± 0.5 [b, c, d]	33.0 ± 1.0 [a, c, d]	21.5 ± 1.9 [a, b, d]	43.4 ± 1.9 [a, b, c]
Obesidad II (%)	2.9 ± 0.3 [b, c, d]	17.9 ± 0.8 [a, c, d]	7.5 ± 1.1 [a, b, d]	28.6 ± 1.8 [a, b, c]
Obesidad III (%)	0.0 [b, c, d]	0.1 ± 0.1 [a, c, d]	0.3 ± 0.3 [a, b, d]	0.3 ± 0.2 [a, b, c]
Tensión sistólica (mmHg)	116.1 ± 0.2 [b, c, d]	120.4 ± 0.4 [a, d]	121.1 ± 0.7 [a, d]	123.58 ± 0.5 [a, b, c]
Tensión diastólica (mmHg)	69.1 ± 0.2 [b, c, d]	71.7 ± 0.4 [a, d]	71.9 ± 0.5 [a, d]	73.9 ± 0.4 [a, b, c]

Fuente: elaboración propia. Los datos son presentados con la media ± desviación estándar. Los valores de P determinan las diferencias de datos, para las variables categóricas se usó el test de Rao-Scott Chi-cuadrado; para las variables continuas se usó el análisis de para muestras complejas ajustado Student's T-test. La diferencia significativa con ($p<0.05$, bilateral) entre los grupos son indicadas con un subíndice: [a] vs hiperinsulinemia(-)/hiperuricemia(-); [b] vs hiperinsulinemia(+)/hiperuricemia(-); [c] vs hiperinsulinemia(-)/hiperuricemia(+); [d] vs hiperinsulinemia(+)/hiperuricemia(+)

Ciertas variables antropométricas tales como peso y circunferencia de cintura fueron mayormente asociados en los grupos con hiperinsulinemia o hiperuricemia, siendo el grupo mixto con hiperinsulinemia e hiperinsulinemia el más afectado (Tabla 2). La tensión arterial sistólica y diastólica fueron mayormente asociadas en el grupo de hiperinsulinemia e hiperuricemia, estadísticamente significativo, sin embargo, no estuvieron en un rango clínico

de afectación. Hubo un mayor IMC para los grupos de sólo hiperinsulinemia y el grupo mixto. Cuando se dividió de acuerdo a la clasificación de IMC, el mayor porcentaje de peso normal estaba en el grupo control como es esperado. Hubo una mayor prevalencia de sobrepeso en el grupo de sólo hiperuricemia, seguido por el control y el de sólo hiperuricemia. Para las clases de obesidad, los grupos con mayor prevalencia fueron los de sólo hiperinsulinemia y el grupo mixto.

Tabla 4. Características glicémicas y renales de la población de estudio

	Hiperinsulinemia / Hiperuricemia			
Categoría	- / -	+ / -	- / +	+ / +
Variables glicémicas				
Glucosa (mg/dL)	98.8 ± 0.4 [b, d]	108.6 ± 0.6 [a, c]	100.4 ± 0.9 [b, d]	108.0 ± 0.7 [a, c]
Insulina (mU/dL)	6.3 ± 0.1 [b, c, d]	19.1 ± 0.2 [a, c, d]	6.9 ± 0.1 [a, b, d]	21.8 ± 0.4 [a, b, c]
HbA1c (%)	5.4 ± 0.1 [b, d]	5.6 ± 0.1 [a, c]	5.4 ± 0.1 [b, d]	5.6 ± 0.1 [a, c]
Clasificación de la ADA				
Tolerancia normal	63.2 ± 1.0 [b, c, d]	37.2 ± 1.1 [a, c, d]	50.9 ± 2.0 [a, b, d]	28.9 ± 1.9 [a, b, c]
Prediabetes	31.3 ± 0.9 [b, c, d]	47.8 ± 1.1 [a, c, d]	41.4 ± 1.9 [a, b, d]	53.3 ± 2.0 [a, b, c]
Diabetes	5.5 ± 0.4 [b, c, d]	15.0 ± 0.7 [a, c, d]	7.7 ± 1.0 [a, b, d]	17.8 ± 1.5 [a, b, c]
Resistencia a la insulina				
RI (+)	7.9 ± 0.5 [b, c, d]	98.0 ± 0.3 [a, c, d]	12.0 ± 1.2 [a, b, d]	99.1 ± 0.4 [a, b, c]
Perfil renal				
Nitrógeno ureico sangre (mg/dL)	12.3 ± 0.1 [c, d]	12.2 ± 0.1 [c, d]	13.8 ± 0.2 [a, b]	13.5 ± 0.1 [a, b]
Creatinina en suero (mg/dL)	0.85 ± 0.01 [c, d]	0.84 ± 0.01 [c, d]	0.95 ± 0.01 [a, b]	0.92 ± 0.01 [a, b]
Creatinina en orina (mg/dL)	123.1 ± 1.6 [b, c, d]	138.6 ± 1.8 [a, d]	140.6 ± 4.0 [a]	148.3 ± 2.9 [a, b]

Fuente: elaboración propia. Los datos son presentados con la media ± desviación estándar. Los valores de P determinan las diferencias de datos, para las variables categóricas se usó el test de Rao-Scott Chi-cuadrado; para las variables continuas se usó el análisis de para muestras complejas ajustado Student's T-test. La diferencia significativa con ($p<0.05$, bilateral) entre los grupos son indicadas con un subíndice: [a] vs hiperinsulinemia(-)/hiperuricemia(-); [b] vs hiperinsulinemia(+)/hiperuricemia(-); [c] vs hiperinsulinemia(-)/hiperuricemia(+); [d] vs hiperinsulinemia(+)/hiperuricemia(+)

En cuanto a las variables de laboratorio, existe una mayor prevalencia de insulina, glucosa y HbA1c en el grupo de sólo hiperinsulinemia y el grupo mixto, como es esperado. Del mismo modo, el porcentaje de personas con diabetes, prediabetes y resistencia a la insulina fue mayor en el grupo de sólo hiperinsulinemia y el grupo mixto (Tabla 3).

Tabla 5. Perfil hepático de la población de estudio

Categoría	Hiperinsulinemia / Hiperuricemia			
	- / -	+ / -	- / +	+ / +
Perfil hepático				
Albumina (g/dL)	4.30 ± 0.1 [b]	4.23 ± 0.1 [a, c, d]	4.32 ± 0.2 [b, d]	4.28 ± 0.1 [b, c]
Albumina en orina (ug/mL)	16.1 ± 1.0 [b, c, d]	25.9 ± 3.5 [a]	43.0 ± 8.7 [a]	42.4 ± 8.3 [a]
Fosfatasa alcalina (U/L)	64.4 ± 0.4 [b, c, d]	70.6 ± 0.5 [a, c]	67.8 ± 0.8 [a, b, d]	71.2 ± 0.7 [a, c]
Alanino-aminotransferasa ALT(U/L)	22.0 ± 0.2 [b, c, d]	28.5 ± 0.3 [a, c, d]	27.0 ± 0.5 [a, b, d]	34.6 ± 0.8 [a, b, c]
Aspartato-aminotransferasa AST(U/L)	23.7 ± 0.2 [b, c, d]	25.0 ± 0.3 [a, c, d]	27.4 ± 0.6 [a, b]	28.0 ± 0.5 [a, b]
Gamma glutamil transferasa (U/L)	22.3 ± 0.1 [b, c, d]	30.0 ± 0.2 [a, d]	33.3 ± 0.1 [a, d]	41.5 ± 0.4 [a, b, c]
Bilirubina total (mg/dL)	0.73 ± 0.01 [b, c]	0.66 ± 0.01 [a, c, d]	0.80 ± 0.02 [a, b, d]	0.74 ± 0.01 [b, c]
Plaquetas (1000 cells/uL)	245.8 ± 1.0 [b, d]	253.8 ± 0.2 [a]	248.7 ± 0.1 [d]	257.4 ± 0.4 [a, c]
Lactato deshidrogenasa LDH (U/L)	126.2 ± 0.5 [b, c, d]	128.0 ± 0.6 [a, c, d]	135.6 ± 1.2 [a, b, d]	131.3 ± 1.0 [a, b, c]

Fuente: elaboración propia. Los datos son presentados con la media ± desviación estándar. Los valores de P determinan las diferencias de datos, para las variables categóricas se usó el test de Rao-Scott Chi-cuadrado; para las variables continuas se usó el análisis de para muestras complejas ajustado Student's T-test. La diferencia significativa con ($p<0.05$, bilateral) entre los grupos son indicadas con un subíndice: [a] vs hiperinsulinemia(-)/hiperuricemia(-); [b] vs hiperinsulinemia(+)/hiperuricemia(-); [c] vs hiperinsulinemia(-)/hiperuricemia(+); [d] vs hiperinsulinemia(+)/hiperuricemia(+)

El perfil renal tuvo una asociación mayor en los grupos de sólo hiperuricemia y el mixto, como fue esperado (Tabla 3). En cuanto al perfil hepático la mayoría de las variables se mantuvieron constantes, sin embargo, hubo un ligero aumento para la albúmina en orina, AST, GGT, bilirrubina, sin relevancia clínica (Tabla 4). El perfil de lípidos tuvo diferentes asociaciones: para el colesterol total, el colesterol LDL y la apolipoproteína B, los grupos sólo hiperuricemia y el mixto, tuvieron una mayor prevalencia; para el colesterol HDL, hubo una mayor prevalencia en el grupo control y en el de sólo hiperuricemia; para los

triglicéridos, hubo una mayor prevalencia en los grupos de sólo hiperinsulinemia y el mixto. El ácido úrico se encontraba elevado en los grupos sólo hiperuricemia y el mixto, como era esperado (Tabla 5). La tasa de mortalidad general fue de 3.5%, sin embargo, cuando se evaluó dicha tasa para cada uno de los grupos, el grupo control obtuvo una cifra menor a la tasa de mortalidad general, así como los grupos de sólo e hiperuricemia y el grupo mixto obtuvieron una tasa de mortalidad mayor (Tabla 5).

Tabla 6. Características de laboratorio de la población de estudio

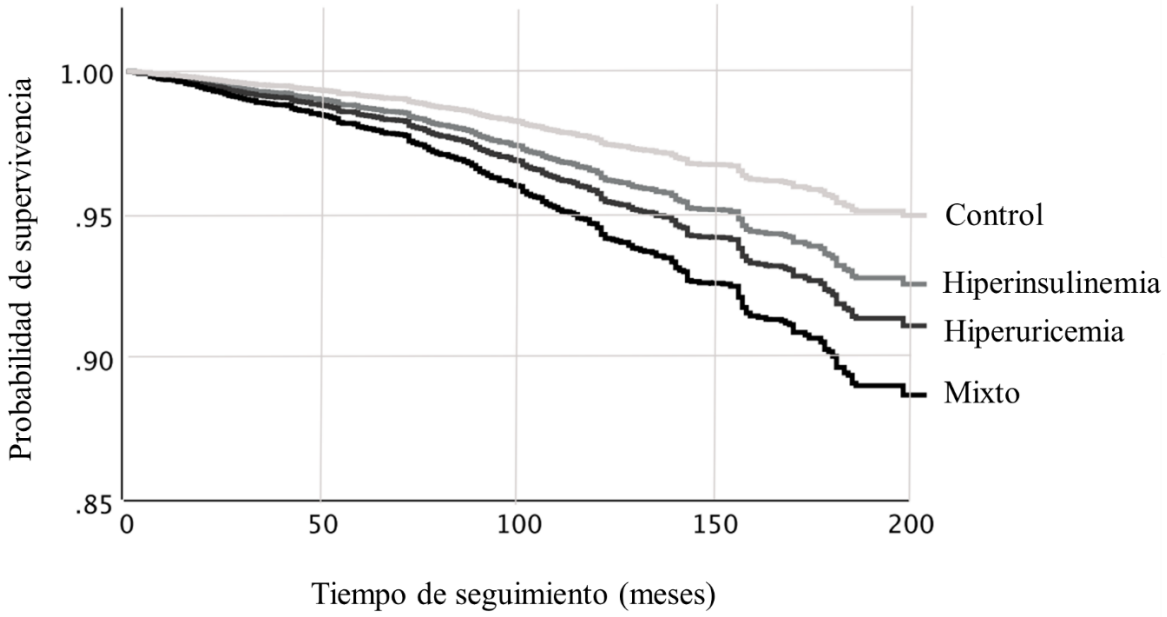
	Hiperinsulinemia / Hiperuricemia			
Categoría	- / -	+ / -	- / +	+ / +
Perfil de lípidos				
Colesterol total (mg/dL)	190.1 ± 0.7 [b, c, d]	193.4 ± 1.0 [a, c, d]	202.7 ± 1.8 [a, b]	202.7 ± 1.7 [a, b]
Lipoproteína LDL (mg/dL)	111.7 ± 0.6 [b, c, d]	116.1 ± 0.8 [a, c, d]	121.1 ± 1.5 [a, b]	122.5 ± 1.4 [a, b]
Lipoproteína HDL (mg/dL)	58.3 ± 0.3 [b, c, d]	48.0 ± 0.3 [a, c, d]	54.6 ± 0.8 [a, b, d]	45.1 ± 0.4 [a, b, c]
Triglicéridos (mg/dL)	101.5 ± 1.3 [b, c, d]	152.2 ± 2.8 [a, d]	141.6 ± 5.4 [a, d]	179.4 ± 4.4 [a, b, c]
Apolipoproteina (B) (mg/dL)	87.8 ± 0.6 [b, c, d]	95.7 ± 0.7 [a, d]	97.7 ± 1.3 [a, d]	103.4 ± 1.1 [a, b, c]
Otras variables				
Ácido úrico (mg/dL)	4.9 ± 0.1 [b, c, d]	5.2 ± 0.1 [a, c, d]	7.2 ± 0.1 [a, b]	7.3 ± 0.1 [a, b]
Tasa de mortalidad (%)	2.3 ± 0.2 [b, c, d]	3.1 ± 0.3 [a, c, d]	4.0 ± 0.8 [a, b, d]	5.1 ± 0.8 [a, b, c]

Fuente: elaboración propia. Los datos son presentados con la media ± desviación estándar. Los valores de P determinan las diferencias de datos, para las variables categóricas se usó el test de Rao-Scott Chi-cuadrado; para las variables continuas se usó el análisis de para muestras complejas ajustado Student's T-test. La diferencia significativa con ($p<0.05$, bilateral) entre los grupos son indicadas con un subíndice: [a] vs hiperinsulinemia(-)/hiperuricemia(-); [b] vs hiperinsulinemia(+)/hiperuricemia(-); [c] vs hiperinsulinemia(-)/hiperuricemia(+); [d] vs hiperinsulinemia(+)/hiperuricemia(+)

7.3 Riesgo de mortalidad

Cuando se consideró la mortalidad, hubo una asociación dependiente del tiempo para la cohorte, la cual se siguió observando aun cuando se estratificó de acuerdo a la presencia de hiperinsulinemia o hiperuricemia. El grupo control tuvo la mayor tasa de supervivencia. La presencia de hiperuricemia o hiperinsulinemia fue asociada con una disminución de la supervivencia similar, sin embargo, es necesario resaltar que la presencia combinada de las dos patologías obtuvo una mayor diminución en la supervivencia (Figura 8).

Figura 8. Disminución de la supervivencia en los grupos de estudio.



Fuente: elaboración propia. Curva de Kaplan Meier para la mortalidad en todas las causas de 12,687 participantes de los años 2003-2018, en los 4 grupos de estudio.

Comparado con el grupo control, en los grupos de sólo hiperinsulinemia y sólo hiperuricemia se observó un aumento significativo en los cocientes de riesgo (Hazard Ratios), no obstante, el efecto fue mayor cuando ambas, la hiperinsulinemia y la hiperuricemia, estuvieron presentes ($p<0.05$) (Tabla 6). Cuando se consideró la edad, los participantes mayores a 40 años tuvieron una asociación significativa para el grupo de sólo hiperinsulinemia y el grupo dual, interesantemente el grupo de sólo hiperuricemia casi alcanza significancia estadística ($p=0.052$). Cuando se estratificó de acuerdo al IMC, los

pacientes considerados como peso normal, tuvieron un riesgo mayor, significativamente estadístico, en comparación con los de sobrepeso y obesidad para los grupos de hiperuricemia y el grupo dual ($p<0.05$). Por último, se hizo una estratificación de acuerdo a la ADA, donde sólo el grupo con sólo hiperuricemia presentó una asociación significativamente estadística cuando se consideró dentro de una tolerancia normal a la glucosa. En prediabéticos y diabéticos no se observó el mismo efecto.

Tabla 7. Riesgo de mortalidad en los grupos de estudio.

Comparación	Hiperinsulinemia / Hiperuricemia			
	- / -	+ / -	- / +	+ / +
Toda la población				
	1.00 (referent)	1.50 (1.12-2.01), 0.007*	1.80 (1.18-2.75), 0.006*	2.32 (1.66-3.25), <0.001*
Edad (años)				
≤40	1.00 (referent)	1.35 (0.65-2.81), 0.414	2.15 (0.63-7.36), 0.220	0.95 (0.29-3.17), 0.953
>40	1.00 (referent)	1.47 (1.05-2.04), 0.024*	1.59 (1.00-2.52), 0.052	2.22 (1.56-3.16), <0.001*
IMC				
Peso Normal	1.00 (referent)	1.62 (0.90-2.94), 0.107	2.32 (1.14-4.73), <0.021*	7.00 (2.50-20.3), <0.001*
Sobrepeso	1.00 (referent)	1.53 (0.91-2.61), 0.110	1.52 (0.73-3.16), 0.257	1.30 (0.59-2.889), 0.505
Obesidad	1.00 (referent)	0.98 (0.59-1.62), 0.941	1.36 (0.63-2.91), 0.431	1.64 (0.97-2.76), 0.064
Clasificación ADA				
Tolerancia normal	1.00 (referent)	1.37 (0.77-2.43), 0.279	2.51 (1.29-4.86), p<0.007*	1.51 (0.49-4.66), 0.468
Prediabetes	1.00 (referent)	1.25 (0.74-2.13), 0.403	1.23 (0.67-2.28), 0.501	1.26 (0.65-2.43), 0.492
Diabetes tipo 2	1.00 (referent)	0.70 (0.42-1.17), 0.174	1.02 (0.45-2.29), 0.967	1.12 (0.90-2.56), 0.116

Fuente: elaboración propia. Se obtuvieron los cocientes de riesgo para los grupos de estudio con un 95% intervalo de confianza.
Los valores de p fueron obtenidos, indicando un * cuando un resultado fue significativamente estadístico ($p<0.05$).

8. Discusión

La base de datos de NHANES de los años 2003 a 2018 fue usada para examinar la asociación entre hiperinsulinemia, hiperuricemia y la presencia combinada de ambas patologías con la mortalidad. El presente estudio demuestra que tener hiperuricemia o hiperinsulinemia aumenta la tasa de mortalidad, sin embargo, cabe mencionar que cuando ambas condiciones clínicas se encontraron presentes, existió un aumento mayor en la tasa de mortalidad.

La causa principal de la hiperinsulinemia se debe a una alteración en la regulación del metabolismo de la glucosa, a su vez, es asociada a alteraciones hepáticas y pancreáticas (94), en cambio, la hiperuricemia es un producto de la disfunción renal (43). Dichas patologías, se asocian individualmente a comorbilidades que incrementan el riesgo de mortalidad, tales como enfermedades asociadas a obesidad, enfermedad renal, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, enfermedad de hígado graso no alcohólica y cáncer (5) (9) (92). En el presente estudio, en los grupos con sólo hiperinsulinemia y sólo hiperuricemia, se observó un aumento en la tasa de mortalidad general comparado con el grupo control; siendo el grupo de hiperuricemia el que mayor porcentaje de muerte obtuvo entre los dos.

Las causas individuales por las que la hiperuricemia aumenta su tasa de mortalidad no están del todo definidas, se han propuesto diversos mecanismos, dentro de los cuales se destacan: 1) la hiperuricemia genera disfunción endotelial al inducir alteraciones en la proliferación celular, senescencia y apoptosis (87), o 2) la hiperuricemia estimula mecanismos asociados a inflamación, induciendo la producción de interleucina 1β, aumentando los inflamosomas por parte de NLRP3 (NOD-like receptor Pyrin domain containing 3), alterando genes asociados a la región MYD88, y promoviendo senescencia activando caspasa-1 (95). Dichos mecanismos potencialmente acarrean complicaciones tales como desórdenes metabólicos, enfermedad renal y cardiovascular (92). En consecuencia, se ha tratado de establecer dicha conexión clínica entre hiperuricemia y el aumento de mortalidad. Huang *et al*. demostró una asociación entre hiperuricemia y daño miocárdico subclínico (96), a su vez, Odden *et al.* probaron que la hiperuricemia aumenta el riesgo cardiovascular relacionado con un aumento en la tasa de mortalidad (7). A pesar que otros estudios no encontraron alguna asociación entre hiperuricemia y la tasa de mortalidad (97)

(98), en el presente estudio, el aumento en la tasa de mortalidad en el grupo de sólo hiperuricemia fue mayor comparado con el control y el grupo de sólo hiperinsulinemia. Adicionalmente, parámetros del perfil renal (creatinina y nitrógeno ureico en sangre), así como del perfil lipídico (aumento de LDL y Colesterol total), se encontraron alterados, respaldando la potencial conexión hacia enfermedad renal y enfermedad cardiovascular.

Para el grupo de sólo hiperinsulinemia, se encontró un incremento en la tasa de mortalidad comparado con el grupo control. Como era esperado, los sujetos presentaron alteraciones en el perfil de lípidos (LDL y colesterol total elevados, HDL disminuida), mayor IMC y parámetros alterados en el perfil glucémico (elevación de glucosa y HbA1c). De la misma manera, otros estudios han asociado a la hiperinsulinemia con un aumento en la tasa de mortalidad (99) (100). Los mecanismos potenciales asociados son: 1) aumento en la presión arterial, aún en sujetos normotensos, como resultado de una activación del sistema renina angiotensina aldosterona, provocando así una alteración en los mecanismos de vasodilatación, particularmente el flujo renal (65), 2) la hiperinsulinemia promueve la diferenciación celular, aumenta la ingesta de glucosa e inhibe la lisis celular en adipocitos, provocando así un aumento de ácidos grasos libres circulantes, con la consecuente hiperlipidemia (101) (102) (103), 3) Deleción de IRS1 e IRS2 (genes asociados a receptor de insulina), con la disminución de AKT, provocando una tendencia al funcionamiento inadecuado del corazón haciendo más probable obtener falla cardiaca (102), 4) aumento de la producción de Xantina oxidasa y mayor reabsorción de uratos, provocando hiperuricemia (43) (32). Por lo cual las causas más probables del aumento de mortalidad podrían deberse a aterosclerosis o dislipidemia aterogénica, enfermedad renal, diabetes mellitus tipo 2 y/o enfermedad cardiovascular.

Diferentes estudios han demostrado una potencial conexión entre hiperinsulinemia e hiperuricemia, sin embargo, la relación causal no ha sido dilucidada, debido a esto el origen sigue siendo tópico de discusión. Lai *et al*. demostraron que existe una conexión genética entre hiperinsulinemia e hiperuricemia, así como efectos metabólicos interdependientes (104). Otros estudios han mostrado el daño orgánico que existe provocado por hiperinsulinemia o hiperuricemia individuamente (105) (106) (107). Recientemente Genovesi *et al*. encontraron un efecto conjunto, en el cual el ácido úrico y la insulina podían

llevar a un daño orgánico mediante rigidez arterial (108). En el presente trabajo se observó que cuando ambas condiciones estaban presentes, el riesgo de mortalidad por todas las causas aumentó significativamente, posiblemente de manera aditiva. Pese a que un mecanismo dual podría explicar de manera más apropiada el aumento de mortalidad, hasta el momento sólo existe información de cómo la hiperinsulinemia y la hiperinsulinemia comparten efectos conjuntos, principalmente mediante sus 4 principales comorbilidades compartidas: 1) aterosclerosis y dislipidemia, 2) enfermedad cardiovascular, 3) enfermedad renal y 4) diabetes mellitus tipo 2. Por consiguiente, dichos mecanismos se postulan como los principales que podrían estar aumentando la tasa de mortalidad (4).

Bhaskaran *et al*. encontraron una relación entre el IMC y las causas de mortalidad, asociadas a enfermedades metabólicas y cáncer (109). A pesar que diferentes estudios han mostrado una alta mortalidad en pacientes con sobrepeso y obesidad (109) (110), Flegal *et al*. mostraron en una revisión sistemática, que las personas con sobrepeso y obesidad, no necesariamente poseen mayor riesgo de mortalidad (111). Existe un grupo de sujetos con peso normal pero metabólicamente no saludable (alrededor del 20% de la población), cuyo riesgo de mortalidad es 3 veces mayor (112). En el presente estudio los participantes que más fueron afectados, fueron aquellos que tenían edades entre 40-65 años o que tenían peso normal de acuerdo a la clasificación de IMC. Se ha documentado que las personas con peso normal tienen un riesgo cardiovascular menor, comparado con la población, no obstante, no aplica en toda la población. Existen varias proposiciones, por ejemplo, existe un fenómeno llamado la paradoja de la obesidad u obesidad paradójica, en la cual, pacientes con obesidad, obtienen mejores resultados en la tasa de mortalidad comparado con los de peso normal (113). La asociación americana del corazón (AHA, American Heart Association) postuló un comunicado en el cual advierte de las enfermedades cardiometabólicas y la enfermedad vascular en pacientes llamados “obesos normopeso”, haciendo referencia a los sujetos de peso normal con inflamación provocada por obesidad visceral y la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) (114). Asimismo, Koster *et al*. reportaron un incremento en la mortalidad en pacientes cuyo tejido adiposo se encontraba elevado entre las fibras musculares (HR: 1.17), asimismo, en mujeres se ha observado que la mortalidad aumenta de acuerdo a la cantidad de grasa visceral que poseen (HR: 1.13) (115). Por lo que la adiposidad y la localización de la misma podría explicar los resultados observados aquí.

Es necesario seguir contribuyendo al acervo científico con la intención de encontrar un tratamiento óptimo para pacientes con hiperinsulinemia e hiperuricemia. Los tratamientos con metformina han sido efectivos para reducir la mortalidad en pacientes diabéticos (116), así también, el tratamiento con alopurinol es muy efectivo para tratar gota, enfermedad secundaria a hiperuricemia (117). El tratamiento óptimo para ambas condiciones, necesita ser evaluado.

Este estudio posee unas limitaciones. Primero, el conjunto de datos obtenido de NHANES fue establecido como un estudio transversal, sin embargo, sólo los datos de mortalidad fueron recolectados de manera longitudinal; por lo tanto, la causalidad no puede ser demostrada. Por otra parte, las causas detalladas de muerte, de acuerdo a los códigos ICD-10, no se encontraban disponibles. Segundo, la duración del seguimiento del estudio no fue consistente. Múltiples ciclos de 2 años fueron usados, por lo cual el tiempo individual no fue el mismo para todos de acuerdo al punto de corte. Tercero, las complicaciones o riesgos secundarios que normalmente se desarrollan durante la vida de acuerdo a sexo y edad no fueron considerados. Para cada sexo biológico, existen eventos que promueven o disminuyen el riesgo de muerte, por ejemplo, para mujeres la menopausia, el número de partos o el desarrollo de osteoporosis, incrementan o disminuyen mortalidad (118); para los hombres, el tipo de personalidad A, tabaquismo, consumo de alcohol y el tipo de trabajo son otros factores (119). Cuarto, las asociaciones no se ajustaron por variables asociadas a estatus económico, ingresos, medicaciones o dieta. Por último, podría existir un sesgo de selección. NHANES está diseñado para sobre-seleccionar a ciertas poblaciones. A pesar de que el análisis se hizo usando un diseño para muestras complejas, la selección de los pacientes de igual manera puede presentar un posible sesgo.

Una de las fortalezas del estudio presente, fue la exclusión de pacientes con cáncer. Uno de los principales mecanismos por los que la hiperinsulinemia o la hiperuricemia generan mortalidad es mediante procesos oncogénicos, por ejemplo, el estudio Cremona, estableció que la concentración de insulina basal está relacionada a mortalidad en cáncer (72); Tsujimoto et. al, con un conjunto de datos similar (NHANES ciclos 1999-2010), relacionó a la hiperinsulinemia con la tasa de mortalidad debido a cáncer (71). En cuanto a la hiperuricemia, Xie *et al*, demostraron una conexión con el riesgo de mortalidad (120). En

este estudio, los pacientes con cáncer fueron excluidos, reforzando así la idea que las comorbilidades podrían ser la piedra angular en la mortalidad, a no ser, que el cáncer se desarrollara después.

La evidencia actual sugiere que la dieta y la actividad física, son fundamentales para la homeostasis del cuerpo. Se han asociado las alteraciones metabólicas con el sedentarismo o una dieta hipercalórica (121).

9. Conclusiones

Las razas caucásicas, México-americanos y afroamericanos fueron las más prevalentes para los grupos sólo hiperinsulinemia, sólo hiperuricemia y el grupo mixto.

Los grupos de sólo hiperinsulinemia, y el grupo mixto presentaron mayor prevalencia para las variables de peso, sobrepeso, obesidad. El grupo de sólo hiperuricemia fue el que presentó mayor prevalencia para la variable sobrepeso.

Para la glucosa, HbA1c, insulina, prediabetes y diabetes hubo mayor prevalencia en los grupos de sólo hiperinsulinemia y el grupo mixto.

Los grupos de sólo hiperuricemia y el grupo mixto presentaron mayor prevalencia para la creatinina en suero, el nitrógeno ureico en sangre, el colesterol total, LDL y ácido úrico.

Individualmente, la hiperuricemia o hiperinsulinemia aumentaron significativamente la tasa de mortalidad, no obstante, cuando ambas condiciones estuvieron presentes, hubo una asociación mayor con la tasa de mortalidad.

En los grupos de sólo hiperinsulinemia y sólo hiperuricemia se observó un aumento significativo del riesgo de mortalidad (Hazard Ratios), el efecto fue mayor cuando ambas condiciones estuvieron presentes.

La población que mayor tuvo riesgo de mortalidad fueron las personas de más de 40 años o con peso normal.

10. Perspectivas

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar a la hiperinsulinemia y la hiperuricemia con la tasa de mortalidad, por las limitantes arriba mencionadas no puede concluirse causalidad, sin embargo, es importante considerar los siguientes puntos:

1. Por primera vez se evaluó a la hiperinsulinemia y la hiperuricemia como eventos combinados que conllevan un aumento de la tasa de mortalidad. Es clara la relación ya descrita entre la hiperinsulinemia, la hiperuricemia y la mortalidad por cáncer, sin embargo, este estudio es el primero en excluir a los pacientes con cáncer, para permitir evaluar otras perspectivas de mortalidad.
2. Debido a que no es posible establecer una causalidad, se exhorta a la comunidad científica a continuar aportando al acervo mundial científico. Se teorizó que la suma de las comorbilidades pudiera ser la causa principal de muerte al estar expuestos a ambas patologías, sin embargo, se necesita hacer más investigación al respecto.
3. Se tuvo como hallazgo que las personas con peso normal tienen un riesgo aumentado en mortalidad, cuando la hiperuricemia y la hiperinsulinemia estuvieron presentes. Al considerar salud y mortalidad, no podemos observar únicamente el IMC y el peso. Existen otros factores que se necesitan considerar tales como los marcadores de inflamación, marcadores cardiometabólicos e incluso clasificar adecuadamente a la población. Esto nos incentivó a buscar alternativas para evaluar la salud, el estudio que actualmente se está llevando a cabo, evalúa la salud de las personas según la presencia de la obesidad visceral.
4. Se espera que se aborden distintas perspectivas para el estudio de la población mexicana a nivel de atención primaria o en nuestras encuestas nacionales de salud (ENSANUT), nuestro grupo de trabajo está tratando de hacer uso de las herramientas de salud mexicana, para futuras directrices.
5. En México, en la atención primaria, las condiciones clínicas como hiperinsulinemia e hiperuricemia, debido a su condición asintomática, tienden a pasar desapercibidas. El foco de atención necesario para disminuir la insulina o el ácido úrico se contempla sólo cuando se hacen presentes patologías con daño irreparable como la diabetes tipo 2, gota o eventos cardiovasculares. Se espera que el presente estudio incentive la

investigación clínica y promueva la atención temprana de dichas patologías para evitar una resolución irreversible: la muerte.

6. Hasta el momento se han descrito en guías, el tratamiento para la DT2 y la gota, las cuales son consecuencias a largo plazo de la hiperinsulinemia y la hiperuricemia respectivamente. En prospectiva se espera que este estudio ayude a incentivar al estudio del tratamiento de la hiperinsulinemia y la hiperuricemia, porque como se demostró en el presente estudio, tienen un efecto casi aditivo.

11. Bibliografía.

1. Kolb H, Kempf K, Rohling M, Martin S. Insulin: too much of a good thing is bad. BMC Med. 2020;18(1):224.

2. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(3):144-53.

3. Porchia LM, Gonzalez-Mejia ME, Torres-Rasgado E, Ruiz-Vivanco G, Perez-Fuentes R. Low serum uric acid concentration augments insulin effects on the prevalence of metabolic syndrome. Diabetes Metab Syndr. 2018;12(3):325-31.

4. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(2):210-6.

5. Wiebe N, Muntner P, Tonelli M. Associations of body mass index, fasting insulin, and inflammation with mortality: a prospective cohort study. Int J Obes (Lond). 2022;46(12):2107-13.

6. Zuo T, Liu X, Jiang L, Mao S, Yin X, Guo L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16(1):207.

7. Odden MC, Amadu AR, Smit E, Lo L, Peralta CA. Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002. Am J Kidney Dis. 2014;64(4):550-7.

8. Erion KA, Corkey BE. Hyperinsulinemia: a Cause of Obesity? Curr Obes Rep. 2017;6(2):178-86.

9. Janssen J. Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer. Int J Mol Sci. 2021;22(15).

10. Danve A, Sehra ST, Neogi T. Role of diet in hyperuricemia and gout. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2021;35(4):101723.

11. Zhou F, Yu G, Wang G, Liu Y, Zhang L, Wang W, et al. Association of serum uric acid levels with the incident of kidney disease and rapid eGFR decline in Chinese individuals

with eGFR > 60 mL/min/1.73 m(2) and negative proteinuria. Clin Exp Nephrol. 2019;23(7):871-9.

12. Ejaz AA, Nakagawa T, Kanbay M, Kuwabara M, Kumar A, Garcia Arroyo FE, et al. Hyperuricemia in Kidney Disease: A Major Risk Factor for Cardiovascular Events, Vascular Calcification, and Renal Damage. Semin Nephrol. 2020;40(6):574-85.

13. Karas JA, Wade JD, Hossain MA. The Chemical Synthesis of Insulin: An Enduring Challenge. Chem Rev. 2021;121(8):4531-60.

14. Irwin DM. Evolution of the Insulin Gene: Changes in Gene Number, Sequence, and Processing. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:649255.

15. Thevis M, Thomas A, Schanzer W. Insulin. Handb Exp Pharmacol. 2010(195):209-26.

16. Falcetta P, Aragona M, Bertolotto A, Bianchi C, Campi F, Garofolo M, et al. Insulin discovery: A pivotal point in medical history. Metabolism. 2022;127:154941.

17. Lee SH, Yoon KH. A Century of Progress in Diabetes Care with Insulin: A History of Innovations and Foundation for the Future. Diabetes Metab J. 2021;45(5):629-40.

18. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. J Cell Biol. 2018;217(7):2273-89.

19. Titchenell PM, Lazar MA, Birnbaum MJ. Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin. Trends Endocrinol Metab. 2017;28(7):497-505.

20. Lee SH, Zabolotny JM, Huang H, Lee H, Kim YB. Insulin in the nervous system and the mind: Functions in metabolism, memory, and mood. Mol Metab. 2016;5(8):589-601.

21. Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MA, et al. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. Int J Mol Sci. 2021;22(12).

22. Najjar SM, Perdomo G. Hepatic Insulin Clearance: Mechanism and Physiology. Physiology (Bethesda). 2019;34(3):198-215.

23. Chen C, Lu JM, Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. Med Sci Monit. 2016;22:2501-12.

24. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. Annu Rev Physiol. 2015;77:323-45.

25. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. Arthritis Res Ther. 2006;8 Suppl 1(Suppl 1):S1.

26. Wang Q, Wen X, Kong J. Recent Progress on Uric Acid Detection: A Review. Crit Rev Anal Chem. 2020;50(4):359-75.

27. Fathallah-Shaykh SA, Cramer MT. Uric acid and the kidney. Pediatr Nephrol. 2014;29(6):999-1008.

28. De Becker B, Borghi C, Burnier M, van de Borne P. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations. J Hypertens. 2019;37(5):878-83.

29. Liu D, Yun Y, Yang D, Hu X, Dong X, Zhang N, et al. What Is the Biological Function of Uric Acid? An Antioxidant for Neural Protection or a Biomarker for Cell Death. Dis Markers. 2019;2019:4081962.

30. Shakarami A, Ghafarzadeh M, Yari F, Fathi L. Association between maternal serum uric acid and preeclampsia. Arch Physiol Biochem. 2022;128(6):1434-7.

31. Su HY, Yang C, Liang D, Liu HF. Research Advances in the Mechanisms of Hyperuricemia-Induced Renal Injury. Biomed Res Int. 2020;2020:5817348.

32. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. Int J Mol Sci. 2021;22(17).

33. Yeh HC, Golozar A, Brancati FL. Cancer and Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, et al., editors. Diabetes in America. 3rd ed. Bethesda (MD)2018.

34. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH, Little RR, Reaven GM. Trends in hyperinsulinemia among nondiabetic adults in the U.S. Diabetes Care. 2006;29(11):2396-402.

35. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, Marino P, Suryapranata H, De Luca G, et al. Impact of sex on uric acid levels and its relationship with the extent of coronary artery disease: A single-centre study. Atherosclerosis. 2015;241(1):241-8.

36. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Sivenius J, Salonen JT. Hyperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. Arch Intern Med. 2000;160(8):1160-8.

37. Kolb H, Stumvoll M, Kramer W, Kempf K, Martin S. Insulin translates unfavourable lifestyle into obesity. BMC Med. 2018;16(1):232.

38. Nubiola A, Ferrer M, Remolins I. [The association of hyperinsulinemia with cardiovascular risk and cancer poses new challenges in the treatment of the insulin resistance type 2 diabetes patient]. Hipertens Riesgo Vasc. 2015;32(1):21-6.

39. Gobato AO, Vasques AC, Zambon MP, Barros Filho Ade A, Hessel G. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. Rev Paul Pediatr. 2014;32(1):55-62.

40. Martinez KE, Tucker LA, Bailey BW, LeCheminant JD. Expanded Normal Weight Obesity and Insulin Resistance in US Adults of the National Health and Nutrition Examination Survey. J Diabetes Res. 2017;2017:9502643.

41. Bello-Chavolla OY, Rojas-Martinez R, Aguilar-Salinas CA, Hernandez-Avila M. Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. Nutr Rev. 2017;75(suppl 1):4-12.

42. Liu R, Han C, Wu D, Xia X, Gu J, Guan H, et al. Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2015;2015:762820.

43. Skoczynska M, Chowaniec M, Szymczak A, Langner-Hetmanczuk A, Maciazek-Chyra B, Wiland P. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance - a narrative review. Reumatologia. 2020;58(5):312-23.

44. Thomas DD, Corkey BE, Istfan NW, Apovian CM. Hyperinsulinemia: An Early Indicator of Metabolic Dysfunction. J Endocr Soc. 2019;3(9):1727-47.

45. Thomas DD, Stockman MC, Yu L, Meshulam T, McCarthy AC, Ionson A, et al. Effects of medium chain triglycerides supplementation on insulin sensitivity and beta cell function: A feasibility study. PLoS One. 2019;14(12):e0226200.

46. Serrano J, Meshram NN, Soundarapandian MM, Smith KR, Mason C, Brown IS, et al. Saccharin Stimulates Insulin Secretion Dependent on Sweet Taste Receptor-Induced Activation of PLC Signaling Axis. Biomedicines. 2022;10(1).

47. Weyer C, Hanson RL, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. Diabetes. 2000;49(12):2094-101.

48. Baier LJ, Hanson RL. Genetic studies of the etiology of type 2 diabetes in Pima Indians: hunting for pieces to a complicated puzzle. Diabetes. 2004;53(5):1181-6.

49. Schousboe K, Henriksen JE, Kyvik KO, Sorensen TI, Hyltoft Petersen P. Reproducibility of S-insulin and B-glucose responses in two identical oral glucose tolerance tests. Scand J Clin Lab Invest. 2002;62(8):623-30.

50. Matveyenko AV, Liuwantara D, Gurlo T, Kirakossian D, Dalla Man C, Cobelli C, et al. Pulsatile portal vein insulin delivery enhances hepatic insulin action and signaling. Diabetes. 2012;61(9):2269-79.

51. Meier JJ, Veldhuis JD, Butler PC. Pulsatile insulin secretion dictates systemic insulin delivery by regulating hepatic insulin extraction in humans. Diabetes. 2005;54(6):1649-56.

52. Ha J, Satin LS, Sherman AS. A Mathematical Model of the Pathogenesis, Prevention, and Reversal of Type 2 Diabetes. Endocrinology. 2016;157(2):624-35.

53. Bojsen-Moller KN, Lundsgaard AM, Madsbad S, Kiens B, Holst JJ. Hepatic Insulin Clearance in Regulation of Systemic Insulin Concentrations-Role of Carbohydrate and Energy Availability. Diabetes. 2018;67(11):2129-36.

54. Borges DO, Patarrao RS, Ribeiro RT, de Oliveira RM, Duarte N, Belew GD, et al. Loss of postprandial insulin clearance control by Insulin-degrading enzyme drives dysmetabolism traits. Metabolism. 2021;118:154735.

55. Dankner R, Chetrit A, Shanik MH, Raz I, Roth J. Basal state hyperinsulinemia in healthy normoglycemic adults heralds dysglycemia after more than two decades of follow up. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(7):618-24.

56. Rhee EJ, Lee WY, Cho YK, Kim BI, Sung KC. Hyperinsulinemia and the development of nonalcoholic Fatty liver disease in nondiabetic adults. Am J Med. 2011;124(1):69-76.

57. Mehta SR, Godsland IF, Thomas EL, Pavitt DV, Morin SX, Bell JD, et al. Intrahepatic insulin exposure, intrahepatocellular lipid and regional body fat in nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(6):2151-9.

58. Bril F, Lomonaco R, Orsak B, Ortiz-Lopez C, Webb A, Tio F, et al. Relationship between disease severity, hyperinsulinemia, and impaired insulin clearance in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2014;59(6):2178-87.

59. Sinha S, Haque M. Insulin Resistance Is Cheerfully Hitched with Hypertension. Life (Basel). 2022;12(4).

60. Castro L, Brant L, Diniz MF, Lotufo P, Bensenor IJ, Chor D, et al. Association of hypertension and insulin resistance in individuals free of diabetes in the ELSA-Brasil cohort. Sci Rep. 2023;13(1):9456.

61. Yaghootkar H, Scott RA, White CC, Zhang W, Speliotes E, Munroe PB, et al. Genetic evidence for a normal-weight "metabolically obese" phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes. Diabetes. 2014;63(12):4369-77.

62. Hill MA, Yang Y, Zhang L, Sun Z, Jia G, Parrish AR, et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. Metabolism. 2021;119:154766.

63. Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. Hypertension. 2021;78(5):1197-205.

64. Limberg JK, Soares RN, Padilla J. Role of the Autonomic Nervous System in the Hemodynamic Response to Hyperinsulinemia-Implications for Obesity and Insulin Resistance. Curr Diab Rep. 2022;22(4):169-75.

65. Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Doroszko A. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic Target in Cardiometabolic Disorders. Mediators Inflamm. 2016;2016:3634948.

66. Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. Semin Immunopathol. 2018;40(2):215-24.

67. Zhang AMY, Wellberg EA, Kopp JL, Johnson JD. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. Diabetes Metab J. 2021;45(3):285-311.

68. Astley CM, Todd JN, Salem RM, Vedantam S, Ebbeling CB, Huang PL, et al. Genetic Evidence That Carbohydrate-Stimulated Insulin Secretion Leads to Obesity. Clin Chem. 2018;64(1):192-200.

69. Rajan S, Shankar K, Beg M, Varshney S, Gupta A, Srivastava A, et al. Chronic hyperinsulinemia reduces insulin sensitivity and metabolic functions of brown adipocyte. J Endocrinol. 2016;230(3):275-90.

70. Fryk E, Olausson J, Mossberg K, Strindberg L, Schmelz M, Brogren H, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance in the obese may develop as part of a homeostatic response to elevated free fatty acids: A mechanistic case-control and a population-based cohort study. EBioMedicine. 2021;65:103264.

71. Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama T. Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: A population-based observational study. Int J Cancer. 2017;141(1):102-11.

72. Perseghin G, Calori G, Lattuada G, Ragogna F, Dugnani E, Garancini MP, et al. Insulin resistance/hyperinsulinemia and cancer mortality: the Cremona study at the 15th year of follow-up. Acta Diabetol. 2012;49(6):421-8.

73. Catalano KJ, Maddux BA, Szary J, Youngren JF, Goldfine ID, Schaufele F. Insulin resistance induced by hyperinsulinemia coincides with a persistent alteration at the insulin receptor tyrosine kinase domain. PLoS One. 2014;9(9):e108693.

74. Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, Pedersen O, Prentki M. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. Diabetes. 2015;64(3):673-86.

75. Lanaspa MA, Ishimoto T, Li N, Cicerchi C, Orlicky DJ, Ruzycki P, et al. Endogenous fructose production and metabolism in the liver contributes to the development of metabolic syndrome. Nat Commun. 2013;4:2434.

76. Nakanishi K, Morita H. Uric Acid. Int Heart J. 2022;63(3):423-5.

77. Park JH, Jo YI, Lee JH. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia. Korean J Intern Med. 2020;35(6):1291-304.

78. Mount DB. The kidney in hyperuricemia and gout. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013;22(2):216-23.

79. Roman YM. The Role of Uric Acid in Human Health: Insights from the Uricase Gene. J Pers Med. 2023;13(9).

80. Cutler RG, Camandola S, Feldman NH, Yoon JS, Haran JB, Arguelles S, et al. Uric acid enhances longevity and endurance and protects the brain against ischemia. Neurobiol Aging. 2019;75:159-68.

81. Latourte A, Dumurgier J, Paquet C, Richette P. Hyperuricemia, Gout, and the Brain-an Update. Curr Rheumatol Rep. 2021;23(12):82.

82. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. Am J Kidney Dis. 2004;44(4):642-50.

83. Shahin L, Patel KM, Heydari MK, Kesselman MM. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk. Cureus. 2021;13(5):e14855.

84. Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. Atherosclerosis. 2018;278:226-31.

85. Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. J Cardiol. 2021;78(1):51-7.

86. Yip K, Cohen RE, Pillinger MH. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? Curr Opin Rheumatol. 2020;32(1):71-9.

87. Waheed Y, Yang F, Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. Korean J Intern Med. 2021;36(6):1281-93.

88. Kokubo Y, Matsumoto C. Hypertension Is a Risk Factor for Several Types of Heart Disease: Review of Prospective Studies. Adv Exp Med Biol. 2017;956:419-26.

89. Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I, Li Y, Cheng W, Sun N, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic beta cells. Mol Cell Endocrinol. 2013;375(1-2):89-96.

90. Bahadoran Z, Mirmiran P, Kashfi K, Ghasemi A. Hyperuricemia-induced endothelial insulin resistance: the nitric oxide connection. Pflugers Arch. 2022;474(1):83-98.

91. Furuhashi M. New insights into purine metabolism in metabolic diseases: role of xanthine oxidoreductase activity. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2020;319(5):E827-E34.

92. Hu L, Hu G, Xu BP, Zhu L, Zhou W, Wang T, et al. U-Shaped Association of Serum Uric Acid With All-Cause and Cause-Specific Mortality in US Adults: A Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(1).

93. Case A, Deaton A. Mortality and morbidity in the 21(st) century. Brookings Pap Econ Act. 2017;2017:397-476.

94. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. Int J Mol Sci. 2021;22(8).

95. Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M, Ramos RN, Barbuto JA, Branco P, et al. Soluble Uric Acid Activates the NLRP3 Inflammasome. Sci Rep. 2017;7:39884.

96. Huang Y, Chen S, Yang X, Lin Z, Yan L, Wang F, et al. Impact of serum uric acid on subclinical myocardial injury in general population. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2022;32(3):641-7.

97. Cheong E, Ryu S, Lee JY, Lee SH, Sung JW, Cho DS, et al. Association between serum uric acid and cardiovascular mortality and all-cause mortality: a cohort study. J Hypertens. 2017;35 Suppl 1:S3-S9.

98. Ong G, Davis WA, Davis TM. Serum uric acid does not predict cardiovascular or all-cause mortality in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetologia. 2010;53(7):1288-94.

99. Pan K, Nelson RA, Wactawski-Wende J, Lee DJ, Manson JE, Aragaki AK, et al. Insulin Resistance and Cancer-Specific and All-Cause Mortality in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative. J Natl Cancer Inst. 2020;112(2):170-8.

100. Wang H, He S, Wang J, An Y, Wang X, Li G, et al. Hyperinsulinemia and plasma glucose level independently associated with all-cause and cardiovascular mortality in Chinese people without diabetes-A post-hoc analysis of the 30-year follow-up of Da Qing diabetes and IGT study. Diabetes Res Clin Pract. 2023;195:110199.

101. Athyros VG, Doumas M, Imprialos KP, Stavropoulos K, Georgianou E, Katsimardou A, et al. Diabetes and lipid metabolism. Hormones (Athens). 2018;17(1):61-7.

102. Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. J Endocrinol. 2014;220(2):T1-T23.

103. Kopin L, Lowenstein C. Dyslipidemia. Ann Intern Med. 2017;167(11):ITC81-ITC96.

104. Lai HM, Chen CJ, Su BY, Chen YC, Yu SF, Yen JH, et al. Gout and type 2 diabetes have a mutual inter-dependent effect on genetic risk factors and higher incidences. Rheumatology (Oxford). 2012;51(4):715-20.

105. Cassano V, Crescibene D, Hribal ML, Pelaia C, Armentaro G, Magurno M, et al. Uric Acid and Vascular Damage in Essential Hypertension: Role of Insulin Resistance. Nutrients. 2020;12(9).

106. Antelo-Pais P, Prieto-Diaz MA, Mico-Perez RM, Pallares-Carratala V, Velilla-Zancada S, Polo-Garcia J, et al. Prevalence of Hyperuricemia and Its Association with Cardiovascular Risk Factors and Subclinical Target Organ Damage. J Clin Med. 2022;12(1).

107. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. Circ J. 2005;69(8):928-33.

108. Genovesi S, Montelisciani L, Viazzi F, Giussani M, Lieti G, Patti I, et al. Uric acid and arterial stiffness in children and adolescents: Role of insulin resistance and blood pressure. Front Cardiovasc Med. 2022;9:978366.

109. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(12):944-53.

110. Global BMIMC, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet. 2016;388(10046):776-86.

111. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2013;309(1):71-82.

112. Stefan N, Schick F, Haring HU. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. Cell Metab. 2017;26(2):292-300.

113. Bosello O, Vanzo A. Obesity paradox and aging. Eat Weight Disord. 2021;26(1):27-35.

114. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Despres JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;143(21):e984-e1010.

115. Koster A, Murphy RA, Eiriksdottir G, Aspelund T, Sigurdsson S, Lang TF, et al. Fat distribution and mortality: the AGES-Reykjavik Study. Obesity (Silver Spring). 2015;23(4):893-7.

116. Hostalek U, Campbell I. Metformin for diabetes prevention: update of the evidence base. Curr Med Res Opin. 2021;37(10):1705-17.

117. Suissa S, Suissa K, Hudson M. Effectiveness of Allopurinol in Reducing Mortality: Time-Related Biases in Observational Studies. Arthritis Rheumatol. 2021;73(9):1749-57.

118. Sorpreso IC, Soares Junior JM, Fonseca AM, Baracat EC. Female aging. Rev Assoc Med Bras (1992). 2015;61(6):553-6.

119. Zhao E, Crimmins EM. Mortality and morbidity in ageing men: Biology, Lifestyle and Environment. Rev Endocr Metab Disord. 2022;23(6):1285-304.

120. Xie Y, Xu P, Liu K, Lin S, Wang M, Tian T, et al. Hyperuricemia and gout are associated with cancer incidence and mortality: A meta-analysis based on cohort studies. J Cell Physiol. 2019;234(8):14364-76.

121. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, Le M, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. Diabetes. 2013;62(10):3307-15.