



Trabajo Original

Pedriatría

Correlación del ácido úrico con el grosor de la íntima media de la carótida en adolescentes con obesidad

Correlation of uric acid with carotid intima media thickness in obese adolescents

Juana Serret-Montoya¹, Jessie Nallely Zurita-Cruz², Miguel Ángel Villasis-Keever³, Ana Laura López-Beltrán⁴, Mireya Elizabeth Espiritu Díaz⁴, Martha Alicia Delgadillo-Ruano⁴, Mariana Gómez Alba⁵, Ofelia Mendoza-Rojas¹

¹Servicio de Adolescentes. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México, México. ²Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México, México. ³Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Ciudad de México, México. ⁴Unidad de Endocrinología Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. IMSS. Guadalajara, México. ⁵Departamento de Adolescentes. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: la obesidad en la población pediátrica es un problema de salud pública. Se ha demostrado la correlación del ácido úrico y el grosor de la íntima media de la carótida en adultos.

Objetivo: identificar la correlación del ácido úrico y el grosor de la íntima media de la carótida en adolescentes con obesidad.

Material y métodos: se realizó un estudio observacional, transversal. Se incluyeron pacientes de diez a 16 años con diagnóstico de obesidad. Se determinó ácido úrico, perfil de lípidos y grosor de la íntima media carotídea. En el análisis estadístico, se correlacionó el grosor de la íntima media carotídea con los niveles de ácido úrico a través del coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados: se incluyeron 169 adolescentes con una mediana para la edad de 13 años, sin predominio de sexo. Se identificó una correlación positiva del ácido úrico con el grosor de la íntima media carotídea ($r = 0,242$, $p = 0,001$). Al estratificarse de acuerdo con el sexo, no hubo correlación en las mujeres ($r = -0,187$, $p = 0,074$), mientras que en los hombres aumentó ($r = 0,36$, $p = 0,001$) y por estadio puberal, los adolescentes varones púberes tuvieron una correlación positiva ($p = 0,384$, $p = 0,002$).

Conclusión: se identificó una correlación positiva débil entre el grosor de la íntima de la carótida y el ácido úrico en adolescentes con obesidad.

Palabras clave:

Ácido úrico. Grosor íntima media carotídea. Obesidad. Adolescentes.

Recibido: 07/07/2022 • Aceptado: 01/11/2022

Contribución de los autores: conceptualización, metodología y análisis formal: MAVK y JNZC; investigación: JNZC, ALLB, MEED, MADR, JSM y OMR; redacción, revisión y edición: MGA y JNZC.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Serret-Montoya J, Zurita-Cruz JN, Villasis-Keever MA, López-Beltrán AL, Espiritu Díaz ME, Delgadillo-Ruano MA, Gómez Alba M, Mendoza-Rojas O. Correlación del ácido úrico con el grosor de la íntima media de la carótida en adolescentes con obesidad. Nutr Hosp 2023;40(3):511-516

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04343>

Correspondencia:

Jessie N. Zurita Cruz. Servicio de Adolescentes. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Cuauhtémoc. 06720 Ciudad de México, México
e-mail: zuritajn@hotmail.com

Abstract

Introduction: obesity in the pediatric population is a public health problem. The correlation of uric acid and carotid intima media thickness in adults has been demonstrated.

Objective: to identify the correlation of uric acid and carotid intima media thickness in adolescents with obesity.

Material and methods: an observational, cross-sectional study was carried out. Patients aged ten to 16 years with a diagnosis of obesity were included. Uric acid, lipid profile and carotid intima media thickness were determined. In relation to the statistical analysis, carotid intima media thickness was correlated with uric acid levels through Spearman's correlation coefficient.

Results: one hundred and sixty-nine adolescents were included with a median age of 13 years, without predominance of sex. A positive correlation of uric acid with carotid intima media thickness was identified ($r = 0.242$, $p = 0.001$). When stratified according to sex, there was no correlation in women ($r = -0.187$, $p = 0.074$), while in men it increased ($r = 0.36$, $p = 0.001$) and by pubertal stage, pubertal male adolescents had a positive correlation ($p = 0.384$, $p = 0.002$).

Conclusion: a weak positive correlation was identified between carotid intimal thickness and uric acid in obese adolescents.

Keywords:

Uric acid. Carotid intima-media thickness. Obesity. Adolescents.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un proceso de enfermedad crónico, recurrente y progresivo que requiere intervención (1). Específicamente en la población infantil, la obesidad también representa un problema de salud importante (2,3).

La patogénesis del síndrome metabólico proviene de la interacción entre la obesidad, la resistencia a la insulina y la inflamación; la acumulación de ácidos grasos libres conduce a una alteración de la señalización de la insulina y la posterior resistencia, que a su vez provoca aumento en la transcripción de genes para enzimas lipogénicas en el hígado, lo que conduce a una mayor producción de triglicéridos (4,5). Se produce una disfunción endotelial y respuesta vasodilatadora alterada y existe un estado inflamatorio por producción de citocinas inflamatorias que se liberan de los adipocitos (6). Además del síndrome metabólico como factor de riesgo cardiovascular, existen otros marcadores que traducen esta situación. Uno de ellos es la medición del grosor de la íntima media carotídea, que representa un proceso aterosclerótico temprano (7).

Se han realizado estudios que demuestran que el síndrome metabólico en la infancia tiene una relación significativa con el aumento del grosor de la íntima media de la carótida, concluyendo que el síndrome metabólico es predictivo de engrosamiento seis años después de su diagnóstico. Además, se encontró que este engrosamiento fue parcialmente reversible en aquellos sujetos en los que hubo remisión del síndrome metabólico (8,9).

El ácido úrico es el producto final del catabolismo de las bases purínicas. Para la metabolización de las purinas se requiere de la enzima xantina oxidoreductasa, que se encarga de transformar la hipoxantina en xantina y, finalmente, en ácido úrico (8). Uno de los mecanismos por los cuales se considera que la xantina oxidoreductasa contribuye como factor de riesgo cardiometabólico es por generación de especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo, lo que podría contribuir a la disfunción endotelial propia de la enfermedad cardiovascular, teniendo además como resultado un descenso del óxido nítrico (10).

Si bien la medición del grosor de la íntima media carotídea refleja daño endotelial temprano, se trata de un estudio que requiere de personal capacitado y que no se encuentra disponible en todos los centros de atención. El ácido úrico es un parámetro sencillo de medir y se ha demostrado su correlación y asociación

en población adulta (11,12); sin embargo, son escasos los estudios en población pediátrica (13) y estos no se han ajustado por sexo y estadio puberal.

Identificar marcadores de riesgo cardiometabólico podría implicar una detección temprana con inicio precoz de tratamiento y mejor seguimiento de los pacientes con obesidad previamente catalogados como obesos metabólicamente sanos.

El objetivo del estudio fue identificar la correlación del ácido úrico y el grosor de la íntima media carotídea en adolescentes con obesidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

SUJETOS

Se realizó un estudio transversal en México, de enero de 2018 a mayo de 2020, en tres centros pediátricos de tercer nivel de atención. Se incluyeron adolescentes de diez a 18 años de edad con diagnóstico de obesidad, basado en un IMC > percentil 95 según las tablas de crecimiento de los centros nacionales para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud (CDC) de 2000. Los criterios de exclusión fueron la presencia de alguna enfermedad crónica asociada o el uso de medicamentos que potencialmente influyeran en el peso o el apetito (síndromes genéticos, uso de esteroides, fluoxetina, sensibilizantes a la insulina, anorexígenos o inhibidores de la absorción intestinal de grasas) o negativa a participar. Además, se recopilaron datos antropométricos, concentraciones plasmáticas en ayunas de lípidos (colesterol de lipoproteínas de alta densidad [HDLc], colesterol de lipoproteínas de baja densidad [LDLc], triglicéridos [TGLs]), glucosa e insulina.

La madurez sexual fue evaluada a través de la escala de Tanner por un endocrinólogo pediatra. De acuerdo con el desarrollo puberal, los niños se clasificaron como prepuberales cuando el estadio de Tanner era 1, puberales con Tanner 2-4 y pospuberales con Tanner 5.

Se calculó el tamaño de muestra basado en la correlación del grosor de la íntima media carotídea con la insulina sérica ($r = 0,25$) reportado en población adulta (12), considerando un α de 0,05 ($Z\alpha = 1,96$) y β de 0,80 ($Z1-\beta = 0,84$) y se obtuvo un total de 71 pacientes.

ANTROPOMETRÍA

Un nutricionista certificado registró los indicadores antropométricos de cada paciente. La estatura se midió con el estadiómetro SECA modelo 769. Se midió el peso mediante el aparato de bioimpedancia (Tanita BC-568 Segmental Body Composition Monitor, Tokio, Japón), los pacientes estaban descalzos y en ropa interior, como se describe en otra parte.

MÉTODO PARA MEDIR EL GROSOR DE LA ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA

Se realizó por dos médicos radiólogos especialistas con ecógrafo marca Samsung modelo Medison SonoAce R3, con sonda lineal LN5-12/40 (5-12 MHz). Tomando una sola imagen de la arteria carótida común derecha como una ecografía longitudinal, 1 cm debajo del bulbo carotídeo con los participantes en posición supina, con la cabeza girada entre 45° y 50° de rotación del cuello hacia el lado contralateral, las imágenes se tomarán en el ángulo lateral.

MEDICIÓN DEL PERFIL CARDIOMETABÓLICO

Después de un mínimo de 12 horas de ayuno, se obtuvieron muestras de sangre del antebrazo a través de la vena antecubital entre las 7:00 y las 8:00 a.m. Las muestras de suero se congelaron a -20 °C hasta su análisis. Los niveles de glucosa, TGL, HDLc, LDLc y ácido úrico se determinaron por métodos enzimáticos colorimétricos (Bayer Diagnostics, Puteaux, Francia). La insulina se midió por quimioluminiscencia (Roche-Hitachi Modular P y D). Se consideraron aceptables los coeficientes de variación intraensayo e interensayo < 7 %. También se generó una curva estándar para cada ensayo.

DEFINICIONES DE LAS ALTERACIONES CARDIOMETABÓLICAS

El índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) se calculó según la siguiente fórmula: $HOMA-IR = \text{glucosa en ayunas (mg/dl)} \times \text{insulina en ayunas (\mu U/ml)} / 405$. Los puntos de corte del HOMA-IR para el diagnóstico de resistencia a la insulina fueron 3,1 (14).

La hipertrigliceridemia se evaluó de la siguiente manera: para niños < 10 años, TGL \geq percentil 90 para edad y sexo; y para niños > 10 años, TGL \geq 150 mg/dl (15,16). Además, se consideró HDLc reducido de la siguiente manera: para niños < 10 años, HDLc < percentil 10 para edad y sexo; y niños > 10 años, HDLc < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, según la definición de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (15,16).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las pruebas de Kolmogorov-Smirnov revelaron que las variables tenían una distribución no paramétrica para las variables cuantitativas. Las variables cuantitativas se presentan como mediana, mínimo y máximo. Las variables cualitativas se presentan como proporciones y frecuencias.

Se correlacionó el grosor de la íntima carotídea con los niveles de ácido úrico a través del coeficiente de correlación de Spearman, además de realizar un análisis estratificado de acuerdo con el sexo y el desarrollo puberal.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. STATA v.14.0 se utilizó para los análisis estadísticos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con la Declaración de Helsinki, el protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité Nacional de Ética en Investigación y Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con número de registro R-2014-785-024. Los padres/cuidadores firmaron el formulario de consentimiento informado y cada niño dio su asentimiento.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN

En el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2019 se estudió a un total de 202 adolescentes con obesidad, de los cuales se excluyeron 33 pacientes por ausencia de ultrasonido carotídeo. Se analizó la información de los 169 adolescentes con obesidad, con una mediana para la edad de 13 años y un ligero predominio de sexo femenino (53,84 %), y la mayoría de los pacientes se encontraban en estadio pospuberal, con un 75,74 % (Tabla I).

En cuanto a las características bioquímicas de los adolescentes incluidos en este estudio, se halló que el valor de insulina y del índice HOMA se encontraba por encima de los límites normales (Tabla I). Por otro lado, la alteración cardiometabólica más frecuente fue el colesterol HDL, disminuido en el 84,61 % de los casos ($n = 143$); la resistencia a la insulina se presentó en 147 pacientes (86,98 %) (Tabla II).

Con respecto al grosor de la íntima media carotídea, se identificó una mediana de 4,0 mm, un mínimo de 2,0 mm y un máximo de 5,5 mm, sin que existiera diferencia entre sexos. Solo cuatro sujetos presentaron un grosor mayor de 5,0 mm.

Se identificó una correlación positiva del ácido úrico con el grosor de la íntima media carotídea ($r = 0,242$, $p = 0,001$) (Fig. 1). Cuando se hace la correlación de ácido úrico con el grosor de la íntima carotídea estratificando de acuerdo con el sexo, se puede observar que en el grupo de adolescentes femeninos no hay correlación ($r = 0,187$, $p = 0,074$), mientras que en los adolescentes masculinos la correlación aumenta ($r = 0,367$, $p = 0,001$) (Fig. 2).

Se realizó un análisis para correlacionar el grosor de la íntima media carotídea de acuerdo con el estadio puberal de los adolescentes, en donde se pudo observar una correlación estadísticamente significativa en los adolescentes púberes. Al realizar el análisis por sexo, no se encuentra correlación en los subgrupos de pacientes femeninos; sin embargo, en los pacientes masculinos, el subgrupo de púberes presenta una correlación mayor (Tabla III).

Tabla I. Características generales y bioquímicas de los adolescentes con obesidad incluidos en el estudio

n = 169	
Característica	Mediana (mínimo-máximo)
Edad (años)	13 (10-19)
Sexo masculino*	78 (46,15)
Peso (kg)	74,9 (37,6-128,2)
Estatura (cm)	156,5 (125,3-187,6)
Z score estatura	-0,39 (-2,37, 1,55)
IMC (kg/m ²)	30,1 (21,9-47,4)
Z score IMC	2,1 (1,5, 3,0)
Pubertad*	
Prepuberal	14 (8,28)
Puberal	128 (75,74)
Pospuberal	27 (15,98)
Glucosa (mg/dl)	88,0 (70,2-132,8)
Colesterol total (mg/dl)	156,1 (105,4-266,3)
Colesterol VLDL (mg/dl)	28,8 (13,0-93,0)
Triglicéridos (mg/dl)	145,0 (40,6-463,8)
Colesterol HDL (mg/dl)	35,0 (18,1-63,4)
Colesterol LDL (mg/dl)	93,0 (19,1-180,2)
Ácido úrico (mg/dl)	5,9 (2,6-10,7)
Insulina (µu/ml)	21,2 (5,3-79,5)
HOMA	4,6 (1,17-21,2)

IMC: índice de masa corporal; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HOMA: índice de resistencia a la insulina. *Frecuencia (%).

Tabla II. Factores cardiometabólicos de los pacientes adolescentes con obesidad incluidos en el estudio

Variable	Frecuencia (%)
Hiperglucemia	21 (12,42)
Hipercolesterolemia	21 (12,42)
LDLc elevado	25 (14,79)
HDLc disminuido	143 (84,61)
Hipertrigliceridemia	81 (47,92)
Resistencia a la insulina (HOMA > 3,1)	147 (86,98)
Hipertensión arterial	14 (8,28)

HDLc: colesterol de lipoproteínas de alta densidad LDLc: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HOMA: índice de resistencia a la insulina.

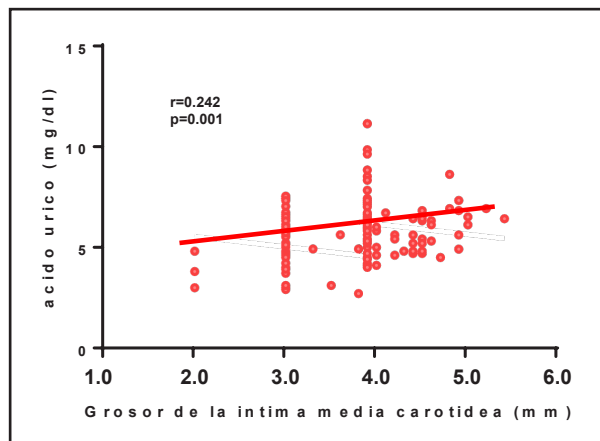


Figura 1. Correlación del ácido úrico con el grosor de la íntima media carotídea en adolescentes con obesidad (n = 169).

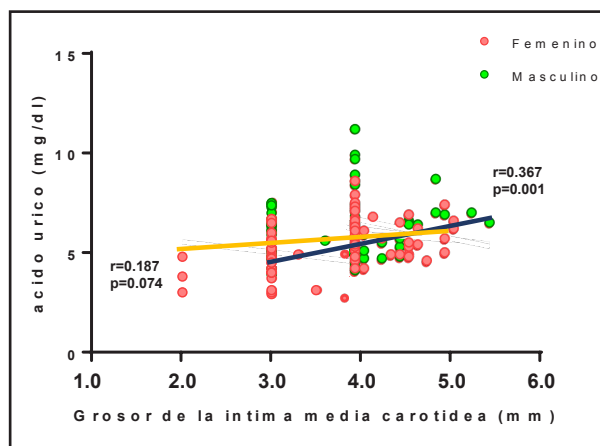


Figura 2. Correlación del ácido úrico con el grosor de la íntima media carotídea en adolescentes con obesidad de acuerdo con el sexo (n = 169).

Tabla III. Correlación del grosor de la íntima media carotídea (mm) de acuerdo con el sexo y el desarrollo puberal

	Todos (n = 169)		Femenino (n = 91)		Masculino (n = 78)	
	r	p	r	p	r	p
Prepúber (n = 14)	0,265	0,359	0,191	0,758	0,455	0,218
Púber (n = 128)	0,239	0,006	0,148	0,227	0,384	0,002
Pospúber (n = 27)	0,135	0,499	0,285	0,250	0,080	0,837

DISCUSIÓN

En este estudio se identificó una correlación positiva débil del ácido úrico con el grosor de la íntima media carotídea en adolescentes con obesidad. Sin embargo, cuando se realizó el análisis estratificado por sexo, solo se observó la correlación en los varones ($r = 0,36$). Por otro lado, cuando se realizó el análisis por estadio puberal, en el subgrupo de varones púberes se correlacionó positivamente el ácido úrico con el grosor de la íntima media.

Esta correlación positiva débil entre el ácido úrico y el grosor de la íntima media de la carótida ($r = 0,242$, $p = 0,001$) coincide con lo encontrado por Pacífico L y cols., que describe una correlación positiva débil ($r = 0,390$, $p < 0,001$) en adolescente con obesidad (13).

El grosor de la íntima media carotídea traduce un cambio temprano en la fisiopatología de la aterosclerosis (17). La importancia radica en la posibilidad de su progresión a etapas avanzadas, que conduce a enfermedad vascular cerebral y enfermedad arterial coronaria, como ya se ha demostrado en otros estudios (18). Si bien son sujetos de una edad temprana, y esto explica la correlación débil del ácido úrico con el grosor de la íntima media carotídea, ya podemos observar datos incipientes de las consecuencias de la obesidad y toda la cascada proinflamatoria que se presenta en esta enfermedad (19).

El ácido úrico también produce daño vascular mediante la estimulación de la proteína quimioattractante de monocitos tipo 1 (MCP-1) y proteína C reactiva (PCR), la cual estimula la infiltración de macrófagos e incrementa la actividad plaquetaria (20). Lo anterior contribuye a la generación de aterosclerosis, de manera que el engrosamiento de la íntima media de la carótida representa de un proceso aterosclerótico temprano (21). Por ello, podemos suponer que la correlación débil encontrada se debe al menor tiempo de evolución de la hiperuricemia en población pediátrica en comparación con los adultos. De manera similar, podemos encontrar otros factores de riesgo cardiometabólico, como el síndrome metabólico, como predictores de engrosamiento (5,11,22).

Además, la obesidad incrementa la actividad de la xantina oxidasa en el tejido adiposo, lo que resulta en una mayor producción de ácido úrico y disminución del aclaramiento renal (23).

Otro de los hallazgos de nuestro estudio al analizar los resultados por sexo fue el aumento en la fuerza de correlación entre el ácido úrico y el grosor de la íntima media de la carótida entre el sexo masculino ($r = 0,36$, $p = 0,001$). Este resultado contrasta contra el análisis por sexo femenino, donde desapareció la correlación ($r = -0,187$, $p = 0,074$). Debemos considerar que el sexo masculino es por sí mismo un factor determinante en el aumento del grosor de la íntima media de la carótida ($\beta = 0,120$, $p = 0,027$), como se demuestra en el estudio de Jarauta y cols. (9,24). Además, el hallazgo de nuestro estudio coincide con el de Takayama y cols., en el cual, al analizar el ácido úrico por cuartiles, el grosor de la íntima media de la carótida estaba aumentado en los pacientes del tercer cuartil (OR 1,7, 95 % IC: 1,02-3,02) y cuarto cuartil (OR 2,01, 95 % IC: 1,12-3,60) para hombres,

mientras que en el grupo de las mujeres esa relación solo se identificó en el cuarto cuartil (OR 2-1, 95 % IC: 1,30-3,39) (25).

Esta diferencia en la correlación puede deberse a los cambios del metabolismo tanto del ácido úrico como de los lípidos dependientes del sexo considerando el efecto hormonal estrogénico. En las mujeres, el estrógeno aumenta el aclaramiento renal de urato y reduce la reabsorción postsecretora de urato tubular (26). Las mujeres posmenopáusicas que recibieron terapia de reemplazo hormonal tuvieron concentraciones más bajas de ácido úrico y un riesgo menor de brote de gota que aquellas que no tomaron la terapia de reemplazo hormonal (27).

Cuando se realizó el análisis por estadio puberal, se identificó que la correlación fue mayor en adolescentes púberes; sin embargo, no se observó correlación en pacientes femeninos. Este hallazgo puede tener relación con los cambios inherentes del ácido úrico con respecto al estadio puberal de los pacientes (28). Como se observó en el estudio de Wang Y y cols., los niveles de ácido úrico en los varones aumentaron durante la adolescencia y disminuyeron ligeramente durante la edad adulta, mientras que en las mujeres su nivel se mantuvo relativamente sin cambios durante la adolescencia y aumentó durante la edad adulta. Este establecimiento de la diferencia de sexo en el ácido úrico también coincidió con un aumento de la testosterona ($\beta = 0,195$, $p < 0,001$) y una disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales en los niños ($\beta = -0,246$, $p < 0,001$) (29).

Considerando lo anterior, la medición de ácido úrico sérico en pacientes adolescentes con obesidad podría utilizarse como marcador de riesgo cardiometabólico. Aplicando esto a la práctica clínica, como parte de la evaluación integral de pacientes adolescentes con diagnóstico de obesidad, se debería tomar en cuenta dentro de los estudios bioquímicos a realizar la determinación del ácido úrico para orientar en la estimación del riesgo cardiometabólico. Esto permitiría un mejor seguimiento y, en un futuro, con estudios posteriores, una clasificación de riesgo metabólico y un algoritmo de abordaje/complementación diagnóstica.

CONCLUSIÓN

Se identificó una correlación positiva débil ($r = 0,242$, $p = 0,001$) entre el grosor de la íntima de la carótida y el ácido úrico en adolescentes con obesidad. Sin embargo, cuando se estratifica por sexo, la correlación es más fuerte entre los adolescentes masculinos y desaparece entre adolescentes femeninas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 2017;18(7):715-23. DOI: 10.1111/obr.12551
2. Hernández-Cordero S, Cuevas-Nasu L, Morán-Ruán MC, Méndez-Gómez Humarán I, Ávila-Arcos MA, Rivera-Dommarco JA. Overweight and obesity in Mexican children and adolescents during the last 25 years. *Nutr Diabetes* 2017;7(3):e247-9. DOI: 10.1038/nutd.2016.52

3. Chandrasekhar T, Suchitra MM, Pallavi M, Srinivasa Rao PVLN, Sachan A. Risk factors for cardiovascular disease in obese children. *Indian Pediatr* 2017;54(9):752-5. DOI: 10.1007/s13312-017-1169-0
4. Verma S, Hussain ME. Obesity and diabetes: an update. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2017;11(1):73-9. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.06.017
5. Ortega-Cortes R, Trujillo X, Hurtado López EF, López Beltrán AL, Colunga Rodríguez C, Barrera-de León JC, et al. Models predictive of metabolic syndrome components in obese pediatric patients. *Arch Med Res* 2016;47(1):40-8. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.01.003
6. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic syndrome in children and adolescents: diagnostic criteria, therapeutic options and perspectives. *Curr Obes Rep* 2019;8(4):472-9. DOI: 10.1007/s13679-019-00357-x
7. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R; Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC) Working Group on Cardiovascular Prevention. Intima media thickness measurement in children: a statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis* 2015;238(2):380-7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.029
8. Rumińska M, Witkowska-Sędek E, Majcher A, Brzewski M, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Demkow U, et al. Carotid intima-media thickness and metabolic syndrome components in obese children and adolescents. *Adv Exp Med Biol* 2017;1021:63-72. DOI: 10.1007/5584_2017_29
9. Juonala M, Singh GR, Davison B, van Schilffgaarde K, Skilton MR, Sabin MA, et al. Childhood metabolic syndrome, inflammation and carotid intima-media thickness. The Aboriginal Birth Cohort Study. *Int J Cardiol* 2016;203:32-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.073
10. Nyhan WL. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. *Mol Genet Metab* 2005;86(1-2):25-33. DOI: 10.1016/j.ymgme.2005.07.027
11. Takayama S, Kawamoto R, Kusunoki T, Abe M, Onji M. Uric acid is an independent risk factor for carotid atherosclerosis in a Japanese elderly population without metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:2. DOI: 10.1186/1475-2840-11-2
12. Lurbe E, Torro MI, Álvarez-Pitti J, Redon J, Borghi C, Redon PE. Uric acid is linked to cardiometabolic risk factors in overweight and obese youths. *J Hypertens* 2018;36(9):1840-6. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001814
13. Pacifico L, Cantisani V, Anania C, Bonaiuto E, Martino F, Pascone R, et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol* 2009;160(1):45-52. DOI: 10.1530/EJE-08-0618
14. Da Silva RC, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Metabolic syndrome and insulin resistance in normal glucose tolerant Brazilian adolescents with family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:716-8. DOI: 10.2337/diacare.28.3.716
15. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011;9:48. DOI: 10.1186/1741-7015-9-48
16. Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122(1):198-208. DOI: 10.1542/peds.2008-1349
17. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, et al. Carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th Watching the Risk Symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany. *Cerebrovasc Dis* 2012;34(4):290-6. DOI: 10.1159/000343145
18. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006;37(1):87-92. DOI: 10.1161/01.STR.0000196964.24024.ea
19. Chen XY, Zhang JH, Liu F, Liu HM, Song YY, Liu YL. Association of serum resistin levels with metabolic syndrome and early atherosclerosis in obese Chinese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26(9-10):855-60. DOI: 10.1515/jpem-2012-0326
20. Demiray A, Afsar B, Covic A, Kuwabara M, Ferro CJ, Lanaspá MA, et al. The role of uric acid in the acute myocardial infarction: a narrative review. *Angiology* 2022;73(1):9-17. DOI: 10.1177/00033197211012546
21. Kajana V, Massaro G, Somaschini A, Cornara S, Demarchi A, Nardella E, et al. Serum uric acid in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an innocent bystander or leading actor? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;32(7):1583-9. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.03.023
22. Cheng D, DU R, Wu XY, Lin L, Peng K, Ma LN, et al. Serum uric acid is associated with the predicted risk of prevalent cardiovascular disease in a community-dwelling population without diabetes. *Biomed Env Sci* 2018;31(2):106-14.
23. Goli P, Riahi R, Daniali SS, Pourmirzaei M, Kelishadi R. Association of serum uric acid concentration with components of pediatric metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci* 2020;25:43. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_733_19
24. Koskinen J, Magnussen CG, Sinaiko A, Woo J, Urbina E, Jacobs DR, et al. Childhood age and associations between childhood metabolic syndrome and adult risk for metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and carotid intima media thickness: The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *J Am Heart Assoc* 2017;6(8):1-16. DOI: 10.1161/JAHA.117.005632
25. Rocha EPAA, Körner A, Vogel M, Willenberg A, Stanik J, Pietzner D, et al. Serum uric acid levels as an indicator for metabolically unhealthy obesity in children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 2018;90(1):19-27. DOI: 10.1159/000490113
26. Antón FM, García Puig J, Ramos T, González P, Ordás J. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. *Metabolism* 1986;35(4):343-8. DOI: 10.1016/0026-0495(86)90152-6
27. Lin GM, Li YH, Lee CJ, Shiang JC, Lin KH, Chen KW, et al. Rationale and design of the cardiorespiratory fitness and hospitalization events in armed forces study in Eastern Taiwan. *World J Cardiol* 2016;8(8):464-71. DOI: 10.4330/wjcv.v8.i8.464
28. Bindler RC, Daratha KB, Bindler RJ, Short R. Serum uric acid: Relationships with biomarkers in adolescents and changes over 1 year. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27(5-6):467-73. DOI: 10.1515/jpem-2013-0255
29. Wang Y, Charchar FJ. Establishment of sex difference in circulating uric acid is associated with higher testosterone and lower sex hormone-binding globulin in adolescent boys. *Sci Rep* 2021;11(1):17323. DOI: 10.1038/s41598-021-96959-4