



Ácido úrico: componente del riesgo cardiovascular en el Síndrome Metabólico

Francisco Rosa ¹.

Edgar Leal, Rafael Antequera, José Vásquez

Eduardo Romero-Vecchione ².

Milena Uzcátegui ³.

¹Departamento de Farmacología, Escuela de Medicina, Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar, Venezuela

²(1) Laboratorio de Estudios Cardiovasculares, Cátedra de Farmacología, Escuela de Medicina "José María Vargas", UCV.

³(3) Renal Medicine Dept., Mount Sinai Medical Center, New York, EEUU.

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Mayo del 2006 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

El ácido úrico aumentado en plasma se asocia epidemiológicamente a enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio accidente cerebrovascular, hipertensión e insuficiencia cardíaca. Se ha propuesto tomar la concentración en plasma de ácido úrico >4 mg/dL como un signo de alerta. En el síndrome metabólico, la hiperinsulinemia activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la angiotensina II actúa como un inductor potente de actividad de NADPH que aumenta las especies reactivas de oxígeno (EROX) y O₂ en la intima-media arterial. Por otra parte, la hiperinsulinemia aumenta la reabsorción de Na⁺, K⁺ y urato los cuales aumentan en plasma. En el síndrome metabólico experimental también aumenta el

ácido úrico en plasma, concomitantemente con hiperreactividad cardiovascular de origen central al NaCl, e hiperreactividad del miocardio a los agonistas adrenérgicos beta e hipertensión arterial. La hipertensión está asociada al aumento de ácido úrico en el 75% de los pacientes con hipertensión maligna. La disfunción endotelial en los hipertensos se debe a la excesiva generación de EROX. La sintasa de óxido nítrico se desacopla y el ácido úrico cambia de agente antioxidante a prooxidante, el alopurinol revierte la reducción de la síntesis de óxido nítrico en pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus tipo 2. Los pacientes hipertensos con insuficiencia vascular periférica tienen ácido úrico más elevado en plasma que aquellos que tienen sus arterias periféricas permeables. El aumento del índice de masa corporal se asocia a hiperuricemia, concomitantemente con la insulinoresistencia que se observa en estos enfermos. El desacoplamiento de la sintasa de óxido nítrico cambia el endotelio a productor de radicales superóxido y radicales libres de oxígeno; este desacoplamiento es causado por muchos factores, entre ellos el aumento de ácido úrico dentro de la placa aterosclerótica, la cual se hace vulnerable a la ruptura y la trombosis vascular.

PALABRAS CLAVE: Ácido úrico, Síndrome metabólico, Disfunción endotelial, Hipertensión arterial, Ateromatosis

URIC ACID AS A COMPONENT OF CARDIOVASCULAR RISK IN THE METABOLIC SYNDROME

SUMMARY

Uric acid increase in plasma is epidemiologically associated to cardiovascular infraction, stroke, hypertension and heart failure. In humans it has been proposed that plasma uric acid concentration higher than 4 mg/dL should be considered a warning sign. During metabolic syndrome hyperinsulinemia activates the rennin-angiotensin-aldosterone system; and angiotensin II becomes a potent inducer of NADPH activity which increases oxygen free radicals (OXFR) and superoxide anion O_2^- within intima-media layer of arteries. On the other hand, hyperinsulinemia increases Na^+ , K^+ and urate in plasma. In experimental metabolic syndrome plasma uric acid was found increased and some CNS areas become hyperreactive to NaCl and myocardium display hyperreactivity to beta adrenergic agonists. These rats concomitantly show hypertension. In human malignant hypertension, 75% of patients show serum uric acid rise and endothelial dysfunction. These changes are caused by excessive OXFR generation; nitric oxide synthase becomes uncoupled and uric acid molecule changes its antioxidant to prooxidant role. Allopurinol reverses nitric oxide reduction in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. Hypertensive patients with peripheral vascular disease have higher uric acid plasma levels, compared to hypertensives without peripheral arteries lesions. Body mass index increase is associated to hyperuricemia which runs together with the insulin-resistant state observed in obese patients. Nitric oxide synthase uncoupling changes the endothelium to become a net OXFR producer; this uncoupling is caused by many factors; one of them is uric acid increase within the atherosclerotic plaque. The vulnerable plaque becomes easely ruptured and thrombosed.

KEY WORDS: Uric acid, Metabolic syndrome, Endotelial dysfunction, Hipertensión, Atheromatosis

INTRODUCCIÓN

La relación entre ácido úrico plasmático elevado y enfermedad cardiovascular se fundamenta en variadas evidencias, las de tipo epidemiológico, como la relación detectada entre ácido úrico elevado e infarto de miocardio^{1,2} accidente cerebrovascular^{3, 4}, hipertensión e insuficiencia cardíaca⁵⁻⁸; esta asociación es más notoria cuando se comparan estos pacientes con aquellos que están en el 1/3 inferior del rango establecido como fisiológico de la concentración de ácido úrico en plasma.

Una propuesta novedosa sugiere que el ácido úrico puede cambiar su actividad química de antioxidante a prooxidante cuando penetra en la placa aterosclerótica, contribuyendo en ese medio a oxidar las lipoproteínas⁸ en pacientes con síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2; esto ha conducido a proponer que la concentración de ácido úrico mayor de 4 mg/dL en plasma es un signo de alerta en pacientes con elementos de riesgo cardiovascular, lo cual implica que el médico debe reforzar fuertemente las medidas para reducir dicho riesgo.

En 1951 se confirmó por primera vez un aumento significativo de enfermedad coronaria en 100 pacientes con ácido úrico elevado (5.13 mg/dL) en comparación con personas sanas¹⁰ (4.64 mg/dL), hiperinsulinemia, hipertensión, tolerancia reducida a la glucosa e hipertrigliceridemia; de allí en adelante han sido realizadas muchas investigaciones de tipo clínico y experimental que han corroborado la correlación antes mencionada, como describiremos más adelante.

ASOCIACIÓN ÁCIDO ÚRICO, HIPERINSULINEMIA Y SÍNDROME METABÓLICO

La insulina y proinsulina tanto individual como sinérgicamente activan el sistema renina-angiotensina II- aldosterona (SRAA). La angiotensina II (ANG II) es un potente inductor de la NADPH oxidasa, la cual aumenta el NADPH, este a su vez aumenta las especies reactivas de oxígeno (EROX) y el anión superóxido O⁻² en las capas íntima-media arterial. Por su parte, la hiperinsulinemia aumenta en el riñón la reabsorción de Na⁺ , K⁺ y Urato¹¹ (Figura 1).

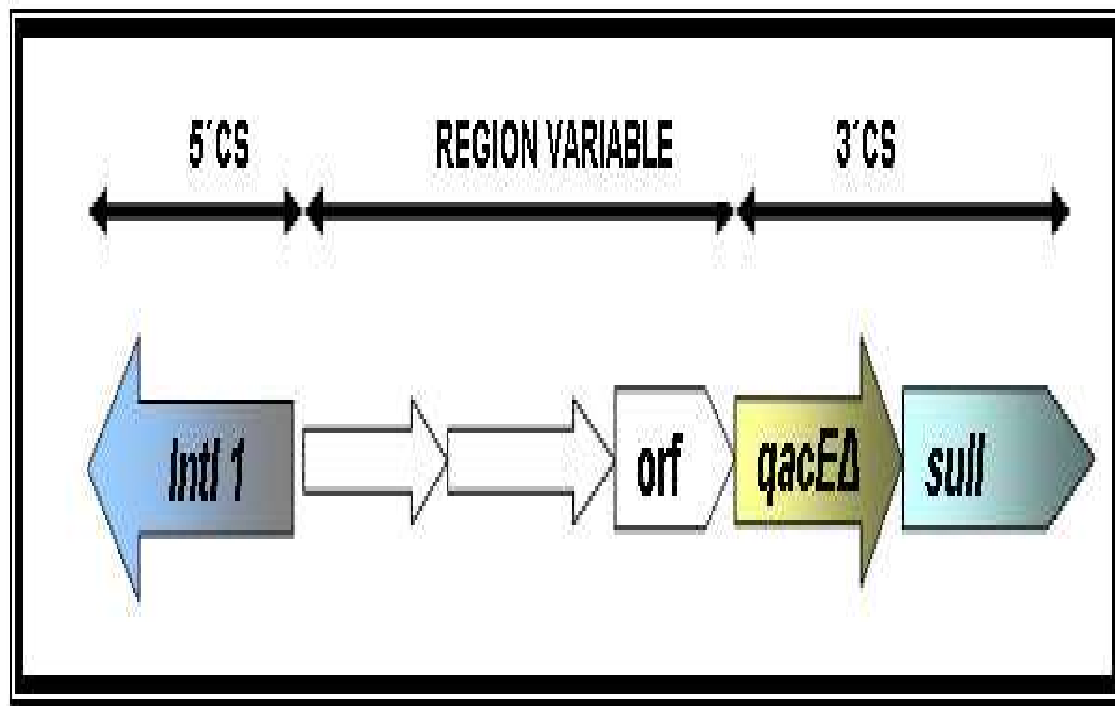
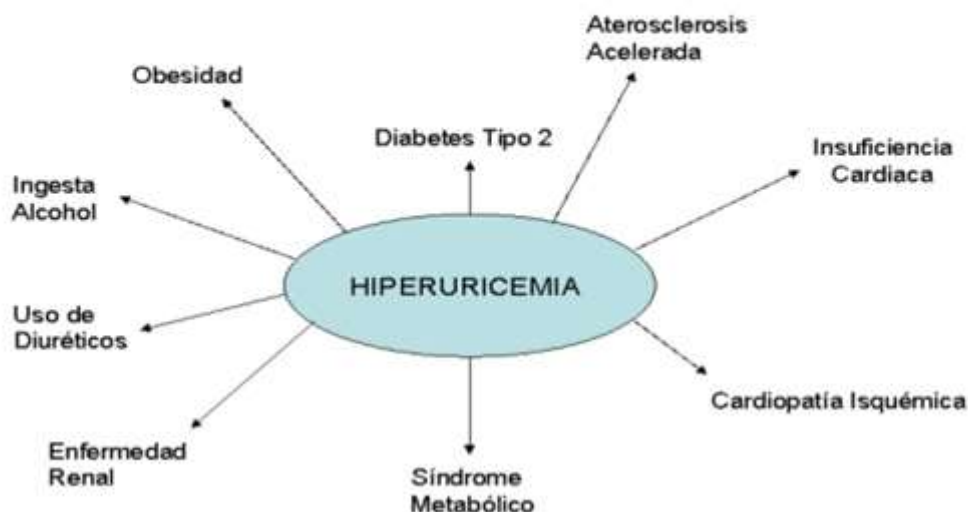


Figura 1
Estructura genética de los Integrines clase I

Este hallazgo fue confirmado 16 años más tarde en el estudio de Framingham ¹².

Hay algunas enfermedades con riesgo cardiovascular aumentado e hiperuricemia asociada; por ejemplo, en pacientes con aterosclerosis acelerada, diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, síndrome metabólico, enfermedad renal, hipertensión, pacientes tratados con diuréticos, los que tenían ingesta elevada de alcohol y en adolescentes obesos ²⁵. (Figura 2).

FIGURA 2 HIPERURICEMIA Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES DE RIESGO CARDIOVASCULAR AUMENTADO



En los pacientes con síndrome metabólico, la asociación de dicho síndrome con el aumento del ácido úrico ha sido destacada por el profesor Reaven¹¹, descubridor del síndrome-X, luego denominado síndrome metabólico.

Cada componente del síndrome metabólico es por sí mismo un elemento de riesgo cardiovascular. En un modelo experimental de síndrome metabólico desarrollado en ratas, a las cuales administramos fructosa al 60% en la dieta por 6 meses, se observó aumento del ácido úrico en plasma, concomitante con el aumento de triglicéridos, hiperinsulinemia e hipertensión arterial¹⁵ (Tabla 1), tal y como se observa en los humanos que padecen el síndrome.

Tabla 1.- Cambios bioquímicos en plasma de ratas con síndrome metabólico experimental por dieta rica en fructuosa		
Parámetro	Control	Dieta rica en fructuosa
Glucosa (mg/dL)	63.0 ± 2.2	110.2 ± 5.1**
Insulina (μU/mL)	18.3 ± 7.4	42.9 ± 8.3**
Índice HOMA	2.78	11.63**
Triglicéridos (mg/dL)	65.5 ± 7.8	175.5 ± 4.68**
ColesterolTotal (mg/dL)	40.3 ± 3.8	106.2 ± 16.4**
Acido úrico (mg/dL)	1,4 ± 0,4	2,8 ± 0,3 *
n= 12 , * p< 0,05 vs control, ** p<0.01 vs. control		

Estas ratas presentan una respuesta simpática exagerada al estimular con cloruro de sodio el área anteroventral del tercer ventrículo¹⁵; así como también un aumento de la reactividad del miocardio ventricular izquierdo y derecho, al afecto del agonista beta isoproterenol, conjuntamente con disfunción endotelial expresada como atenuación de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina en anillos de aorta¹⁶.

RELACIÓN ÁCIDO ÚRICO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)

La HTA esta asociada parcialmente a la hiperuricemia, porque solo se encuentra en el 25% de los hipertensos no tratados y en el 75% de los pacientes con hipertensión maligna; esta última observada con poca frecuencia en la clínica diaria.

Los mecanismos que pueden elevar el ácido úrico en los hipertensos son los siguientes: 1- Reducción del flujo sanguíneo renal que estimula la reabsorción de urato, 2- Isquemia local microvascular, 3- aumento de producción de lactato por la isquemia antes citada, la cual bloquea la secreción de urato en el túbulo proximal, aumento en la degradación de ARN Y ADN lo cual aumenta la síntesis de ácido úrico por acción de la xantino-oxidasa.

Todo lo anterior aumenta la producción de EROX que neutralizan el óxido nítrico endotelial y producen disfunción del endotelio vascular. Aparentemente, la sintasa de óxido nítrico se desacopla y produce radicales superóxido en vez de óxido nítrico; por esta razón, el alopurinol y oxipurinol (inhibidores de la xantino oxidasa) reversionen la reducción de la síntesis de óxido nítrico endotelial en pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁶ y diabetes mellitus tipo 2¹⁴.

Un hecho que preocupa a los médicos que tratan hipertensos en la clínica diaria es que a pesar de controlar la presión arterial con medicamentos, independientemente de que se usen diuréticos, la concentración de ácido úrico en el suero permanece aumentada y se asocia significativamente con la incidencia aumentada de eventos cardiovasculares¹⁸. En este contexto, vale la pena mencionar que la dieta DASH (Dietary Approach to Stop Hipertensión) reduce no solo la presión arterial sino también la incidencia de gota. Esta dieta es rica en frutas, vegetales y derivados lácteos bajos en grasa y por lo tanto reduce la concentración plasmática de ácido úrico. Estos hallazgos son una relación indirecta entre hipertensión y ácido úrico, la cual luce como comorbilidad de la primera y no como factor etiopatogenico⁸.

Los hipertensos con enfermedad arterial periférica asociada a claudicación intermitente con índice bajo de presión arterial tobillo/brazo, indicativa de obstrucción arterial en miembros inferiores, tienen concentraciones de ácido úrico mas altas en plasma que los hipertensos sin enfermedad arterial periférica²⁰; el mecanismo por el cual ocurre este aumento no está del todo esclarecido, pero implica la adición de un factor de riesgo cardiovascular adicional en estos pacientes.

En ratas, la administración de ácido oxónico, un inhibidor de la uricasa que provoca acumulación de ácido úrico, induce hipertensión arterial luego de varias semanas de tratamiento; esta hipertensión se debe a un aumento de renina y reducción de actividad de la sintasa óxido nítrico en el aparato yuxtaglomerular^{21, 22}. Dicha hipertensión mejora con IECA y con allopurinol, hallazgo que revela la conexión existente entre angiotensina, ácido úrico y aumento de presión arterial.

Relación entre obesidad e hiperuricemia

Se ha encontrado asociación entre el aumento del índice de masa corporal (>30 Kg/m²) e hiperuricemia. La leptina aumenta en casos de obesidad y el hecho se ha asociado a la presencia de resistencia a la insulina, tal como la observada en el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2. Es aparente que el aumento de peso corporal, como entidad patológica, no es la causa de la hiperuricemia, sino los fenómenos bioquímicos asociados a ella. Sin embargo, se ha propuesto que la leptina puede actuar como regulador de la concentración de ácido úrico²³, pero éste hallazgo requiere confirmación experimental.

CONEXIÓN ENTRE HIPERGLICEMIA Y TOXICIDAD DEL ÁCIDO ÚRICO TISULAR

La glucotoxicidad provocada por aumento de la glicemia constituye una carga oxidoreductora en la pared arterial y su endotelio. La hiperglicemia produce estrés oxidativo por autooxidación de la glucosa, generación de productos finales de glucosilación y radicales de oxígeno. A todo lo anterior se asocia el estrés reductivo por pseudohipoxia, con acumulación de NADH y NADPH en la íntima de las arterias²⁴. Éste estrés óxido-reductivo agota los antioxidantes locales como la superóxido dismutasa, la glutathionperoxidasa y la catalasa; en estas condiciones, el ácido úrico desarrolla su cambio paradójico de actividad antioxidante a prooxidante, lo cual puede ser detenido con ácido ascórbico²⁵ (Figura 3).



En la placa vulnerable, la cual está sometida a aterosclerosis acelerada, se ha demostrado que la capa íntima es de pH ácido²⁶, tiene agotados sus antioxidantes, presenta un aumento de estrés oxidativo y gran generación de radicales libres de oxígeno; esto se asocia a desacoplamiento de la sintasa de óxido nítrico endotelial y disminución de la producción del ON endotelial (disfunción endotelial).

El ON y el ácido ascórbico inhiben la acción prooxidante del ácido úrico durante la oxidación de la LDL-C por cobre en condiciones *in vitro*²⁷.

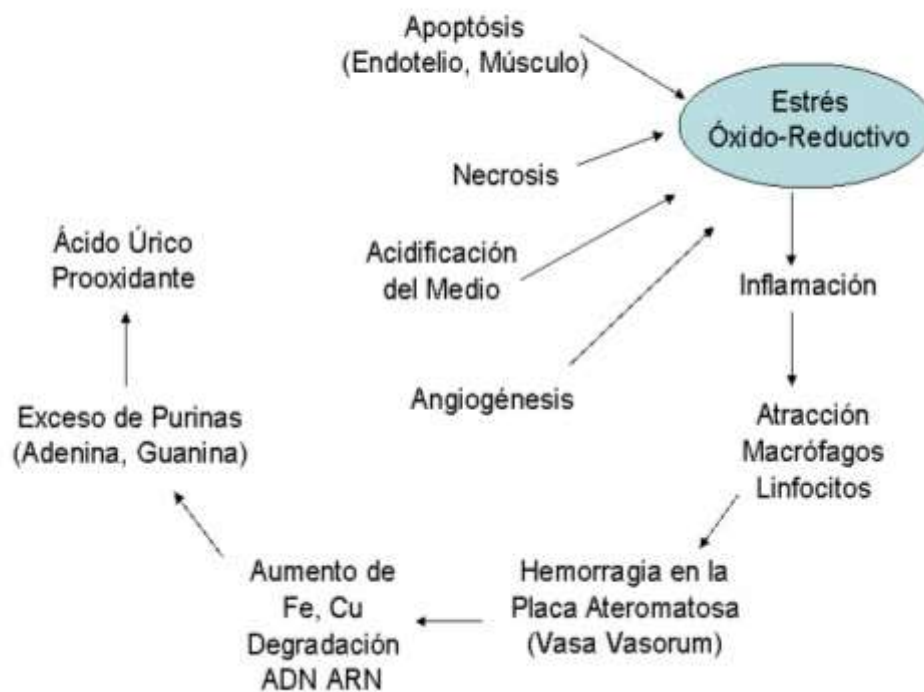
CAMBIOS QUE OCURREN EN LA PLACA ATEROSCLERÓTICA

En la placa vulnerable, que sufre aterosclerosis aceleradamente, ocurren varios procesos biológicos:

1. Apoptosis de células musculares y endoteliales
2. Necrosis
3. Acidificación del medio
4. Angiogénesis
5. Aumento del estrés óxido-reductor
6. Inflamación con penetración de macrófagos, linfocitos y hemorragia dentro de la placa que conduce al aumento de los glóbulos rojos, hierro y cobre (reacción de Fenton) en la zona.

El proceso genera exceso de purinas: adenina y guanina producto de la degradación del ADN y ARN (por apoptosis y necrosis); estas condiciones aumentan el ácido úrico local y su cambio de antioxidante a prooxidante (Figura 4).

FIGURA 4 **Cambios en la Placa Aterosclerótica Vulnerable**



La fuga de iones Fe y Cu de la vasa vasorum rota acelera aún más el daño oxidativo en la placa aterosclerótica²⁸.

DESACOPLAMIENTO DE LA SINTASA DE ÓXIDO NÍTRICO (SON)

Cuando la sintasa de óxido nítrico (SON) se desacopla, en vez de producir óxido nítrico, el endotelio se convierte en un productor neto de superóxido y radicales libres de oxígeno.

Este desacoplamiento puede ser causado por muchos factores como: hiperuricemia, el cambio de urato antioxidante a prooxidante, radicales libres de oxígeno, diabetes mellitus, resistencia

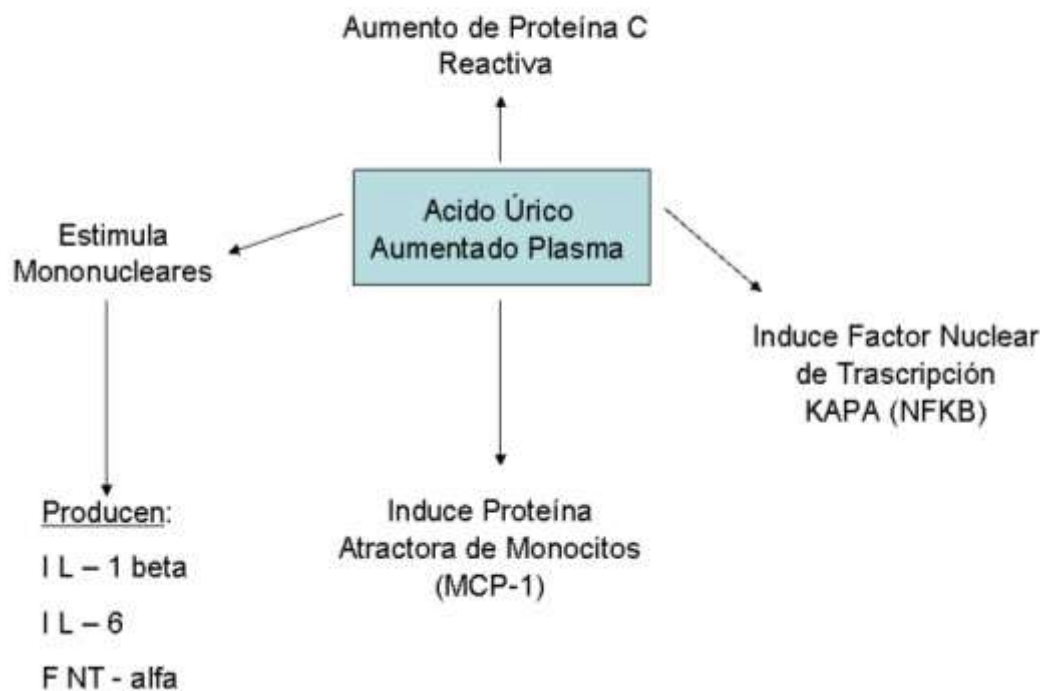
insulínica, activación del SRA-A, aumento de angiotensina II, HTA, aumento de endotelina, dislipidemia, aumento de homocisteína y dimetil-arginina asimétrica.

La xantino-oxidasa ha sido identificada histoquímicamente dentro de la placa aterosclerótica²⁹; indicando que el ácido úrico puede ser sintetizado extracelularmente en el área.

El ácido úrico induce el factor nuclear de transcripción Kappa (NFκB) y la proteína atractora de monocitos (MCP-1); adicionalmente estimula los leucocitos mononucleares a producir interleucina γ 1 beta, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). Obviamente, en la clínica diaria, no es posible discernir que cambio ocurrió primero en el paciente: el aumento de ácido úrico o el de los marcadores de inflamación (Figura 5).

FIGURA 5

EFFECTO INFLAMATORIO DEL ACIDO ÚRICO



Un hallazgo interesante es la curva de mortalidad en J y graficada contra la concentración de ácido úrico, en pacientes con insuficiencia renal bajo hemodiálisis³⁰; tal y como se ha observado en estudios epidemiológicos de mortalidad cardiovascular⁸.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freedman DS, Williamson F., Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. Am J Epidemiol. 1995; 141:637-644
2. Frolich ED, Uric acid: a risk factor for coronary heart disease JAMA. 1993; 270: 354-359.
3. Lehto S., Niskanen I., Ronnema T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Stroke. 1998; 29:635-639.

4. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Alfthan G., Lakka HM, Lakka TA, Solonen JT. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. *Arch Int Med* 2004; 164: 1546-1551.
5. Staessen J. The determinants and prognostic significance of serum uric acid in elderly patients of the European working party on high blood pressure in the elderly trial. *Am J Med* 1991; 90 (Suppl 3A): 3A-54S.
6. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron*.1991; 59: 364-368.
7. Verdecchia P, Schillaci G., Reboldi GP Santeusano F, Porcellati, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 1072-1078.
8. Johnson RJ, Kang DH, Feig D., Kivlinghn S., Kanellis J., Watanabe S., Tuttle KR, Rodríguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J., Mazzali M. Is there a pathogenetic role of uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?. *Hypertension*. 2003; 41: 1183-1190.
9. Hayden MR and Tyag: SC Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle. *Nutr Metabol*. 2004; 10: 1-15.
10. Gertler MM, Driskell MM, Bland EF, Garn SM, Learman J., Levine SA, Sprague HB, white PD. Clinical aspects of coronary heart disease; an analysis of 100 cases in patients 23 to 40 years of age with myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1951; 146: 129-1295.
11. Hayden MR. Global risk reduction of reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy. *Med Hypot Res* 2004 1:171-185.
12. Kannel WB, Castelli WP, Mc Namara PM. The coronary profile 12 years follow-up in the Framingham study. *J Occup Med* 1967; 9: 611-619.
13. Weiss R., Dziura J., Burget TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, López M., Saroye M., Morrison J., Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N. Engl J. Med*. 2004; 350: 2362-2374.
14. Zaranoni I, Mazza S, Fantucci M., Dall Aglio E., Bonora E., Delsignore R., Passeri M., Reaven GM. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricemia. *J Intern Med* 1993; 23:25-30
15. Rosa F., Vázquez J., Antequera R., Romero-Vecchione E. Hiperreactividad cardiovascular a la estimulación de la región anteroventral del tercer ventrículo de ratas con síndrome metabólico experimental. *Rev Soc Esp Cardiol*. 2005; 58 (Suppl. 1) : 70.
16. Romero Vecchione E., Vázquez J., Antequera R., Rosa F., Hiperreactividad del miocardio al isoproterenol en ratas con síndrome metabólico experimental. *Rev Soc Esp Cardiol*. 2005; 58 (Suppl. 1): 81.
17. Farquahrson CA, Butler R., Hill A., Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:221-226.
18. Alderman MH, Cohen H., Madharan S., Kivlighn S., Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension*. 1999; 34: 144-150.
19. Langlois M., De Bécquer D., Duprez D., Debuyzere M., Delanghe J., Blaton V., Serum uric acid in hypertensive patients with and without peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 2003; 168: 163-168.
20. Butler R., Morris AD, Belch JJ, Hill A., Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension*; 2000; 35:746-751.

21. Mazzali M., Hughes J., Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan Hy, Johnson RJ. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*; 2001;38:1101-1106.
22. Ogura T, Matsuura K., Matsumoto Y., Mimura YI, Kishida M., Otsuka F., Tobe K.. Recent trends of hyperuricemia and obesity in japanese mal adolescents, 1991-2002. *Metabolism*. 2004; 53:448-453.
23. Bedir A., Topbas M.,Tanyeri F., Alvur M., Arik N. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentration in humans. *Jpn Heart J*. 2003; 44: 527-236.
24. Santos CX, Anjos EI, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxynitrate multiple reactions, free radical formation and amplification of lipid oxidation. *Arch Biochem Biophys*. 1999;372: 285-294.
25. Abuja PM. Ascorbate prevents prooxidant effects of urate in oxidation of human low density lipoprotein. *FEBS Lett*. 1999; 446: 305-308
26. Naghari M., John R., Naguib S., Sladaty MS, Grasu R., Kurian KC, Van Winckle WB, Soller B., Litovsky S., Madjid M., Willerson JT, Casseells W. PH heterogeneity of human and rabbit atherosclerotic plaques; a new insight into detection of vulnerable plaque. *Atherosclerosis* 2002; 164: 27-35.
27. Sanguinetti SM, Batthyany C., Trostchansky A., Botti H., López GI, Wikinsky RL, Rubbo H., Schreier LE. Nitric oxide inhibits prooxidant actions of uric acid during copper mediated LDL oxidation. *Arch. Biochem Biophys* 2004; 423: 302-308.
28. Hayden MR, Tyag SC. Vasa vasorum in plaque angiogenesis, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and atheroscleropathy: a malignant transformation. *Cardiovasc Diabetes* 2004; 3:1
29. Vickers s, Schiller HJ, Hildreth JE, Bulkley GB. Immunoaffinity localization of the enzyme xanthinooxidase on the outside surface of the endothelial cell plasma membrane. *Surgery*. 1998; 124:
30. HSU SP; Pai MF, Peng YF, Chiang CK, HoTI, Hung KY. Serum uric acid levels show a J-shaped association with all cause mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 457-462.