

Cartas al director

Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage

D. Díaz Arce

Profesor Asistente de Bioquímica Médica y Morfofisiología Humana. Licenciado en Bioquímica. Especialista en Bases Moleculares de la Obesidad (III Edición. Universidad Castilla-La Mancha-UH). Diplomado en Balace preoxidante/antioxidante: salud y enfermedad (UH). España.

Sr. Director:

Recientemente he leído el artículo de M. Gil-Campos y cols., *Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage*¹. Sin dudas un trabajo interesante considerando que la hiperuricemia es un potencial factor de riesgo para la mortalidad y morbilidad por enfermedad cardiovascular².

No obstante proponer un mecanismo fisiopatogénico que relacione a la obesidad con la hiperuricemia, si bien es necesario, no es nada sencillo.

La hiperuricemia predice de modo independiente el surgimiento de diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial y el actualmente discutido síndrome metabólico (condiciones relacionadas con altos índices de resistencia a la insulina y obesidad)³.

El estrés oxidativo en el tejido adiposo parece ser uno de los elementos clave en el desarrollo de insulinoresistencia³. El ácido úrico (AU) es captado por los adipocitos en los que provoca un desbalance redox dependiente de la NADPH oxidasa⁴. Durante la diferenciación de estas células, la expresión de dicha enzima se relaciona con la acumulación de lípidos y con la desregulación de la expresión genética de las adipocinas TNF α y adiponectina³. Es conocido que el TNF α estimula la lipólisis y favorece la resistencia a la insulina, mientras que la adiponectina se asocia a lo opuesto.

Gil-Campos propone que los ácidos grasos libres ocasionan un incremento de la adenosina extracelular por alteraciones en el metabolismo lipídico. Sin embargo, no dan argumentos de cómo se convierte la adenosina extracelular en AU. Tampoco queda claro de dónde se obtienen los ácidos grasos libres.

La dieta es un factor que puede modular de forma importante las concentraciones séricas de AU⁵. Sin embargo, pocos estudios epidemiológicos controlan esta variable confusora.

Le propongo así, de forma muy resumida, otro posible mecanismo fisiopatogénico integrador: una dieta hiperuricemiantes y obesogénica pudiera provocar un desbalance redox en tejido adiposo que conduzca a una resistencia a la insulina (con incremento de TNF α y la reducción de adiponectina), con una consecuente elevación de las concentraciones séricas de ácidos grasos libres. Estos ácidos grasos libres pueden contribuir también a un incremento del catabolismo intracelular de nucleóticos purínicos generándose así un círculo vicioso.

Referencias

1. Gil-Campos M, Aguilera CM, Cañete R, Gil A. Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage. *Nutr Hosp* 2009; 24 (5): 607-13.
2. Feig DI, Kang DH, and Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *NEJM* 2008; 359 (17): 1811-21.
3. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M and Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Clin Invest* 2004; 114 (12): 1752-61.
4. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: C584-596.
5. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 109-16.

Replica de los autores

Mercedes Gil-Campos, Concepción M. Aguilera, Ramón Cañete y Ángel Gil.
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Estimado Sr. Director:

En relación con nuestro artículo titulado *Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage*¹ y la carta del

Correspondencia: Dariel Díaz Arce.
E-mail: darielda@infomed.sld.cu

Recibido: 9-I-2010.
Aceptado: 4-II-2010.

Dr. Daniel Díaz Arce, nos gustaría hacer algunas consideraciones.

Efectivamente, tal y como indica, proponer un mecanismo fisiopatogénico que relacione la obesidad con la hiperuricemia es complicado y, probablemente existan diversas causas que actúan de forma paralela o sinérgica, especialmente si se considera la población infantil. No obstante en los resultados de otros trabajos de nuestro grupo en niños con obesidad^{2,3} y en los datos de otros autores⁴ y, creemos que puede haber un acercamiento a una hipótesis posible para explicar no la hiperuricemia sino la elevación relativa de las concentraciones circulantes de urato en los niños obesos respecto de los niños sanos.

Es cierto que pueden existir mecanismos independientes de generación de hiperuricemia en relación con la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial o el estrés oxidativo y en particular en relación con una dieta hiperuricemiante. No obstante, en nuestros trabajos en niños prepúberes, la evaluación de la dieta no ha indicado grandes diferencias entre la dieta de niños obesos en edad prepuberal y la de niños con normopeso, sobre todo entre aquéllos obesos que desarrollan síndrome metabólico y aquéllos que no lo originan². Por tanto, no parece probable que en nuestro caso una dieta con elevado contenido en nucleótidos purínicos sea la causa de la elevación de los niveles plasmáticos de urato respecto a niños controles con normopeso.

Por otra parte, al contrario de lo que está descrito en adultos y en niños en edad puberal y adolescentes, nuestro grupo ha observado y publicado niveles similares en ayuno e incluso disminuidos tras la ingesta de TNF- α , probablemente debido a que la edad prepuberal representa una primera etapa de la obesidad en la que hay mecanismos compensadores. No obstante, en esta etapa, como en otras etapas de la vida la adiponectina ya está disminuida. Aún cuando las concentraciones de TNF α no están alteradas en los niños en edad prepuberal no es descartable que en el tejido adiposo exista una producción aumentada de este factor. Así, la disminución de la adiponectina, al menos en parte, puede explicarse, por un aumento de la producción tisular de TNF α que estimula la lipólisis, favorece la resistencia a la insulina, y disminuye la expresión génica de adiponectina. A través de este mecanismo pueden aumentar las concentraciones séricas de ácidos grasos libres. No obstante, tampoco los ácidos grasos libres circulantes en niños obesos prepúberes están muy aumentados^{2,3}. Sin embargo la aclaración es mucho más lenta por lo que el efecto es similar³.

En nuestro trabajo se propone la hipótesis que el menor aclaramiento de los ácidos grasos libres ocasionaría un incremento de los ácidos grasos intracelulares y como consecuencia de la adenosina extracelular (Ado) y del ácido úrico circulante. La Ado elevada parece convertirse en ácido úrico a través del translocador mitocondrial de nucleótidos de la adenina (ANT)

que sirve para suministrar a la matriz mitocondrial de los tejidos y también para facilitar el paso al citoplasma del ATP, producido desde el ADP en la matriz mitocondrial⁴. Por tanto, los niveles elevados intracelulares de acil-Coa, derivados de la menor aclaración o niveles aumentados de ácidos grasos libres en el estado de obesidad, hipotéticamente pueden dar lugar a un exceso de ADP, y paralelamente una disminución de ATP en el citoplasma. El aumento de las concentraciones de AMP en el citoplasma da lugar a un aumento en la desfosforilación de AMP a Ado⁴. Este aumento ocasiona un desequilibrio en el transporte desde el espacio extracelular porque hay un menor gradiente y por ello, aumentan en plasma los niveles de Ado y consecuentemente, las concentraciones de ácido úrico⁵. Además, por otra parte, si hay una elevada síntesis de ácidos grasos-acil-CoA en los tejidos periféricos, esto ocasiona una mayor síntesis de AMP y de nuevo da lugar a mayores niveles de ácido úrico^{5,6}.

Esta hipótesis, por supuesto necesita comprobación en la edad pediátrica, aspecto complicado de solucionar, si se considera que el acceso a tejido adiposo no es factible excepto en condiciones especiales. No obstante, la posibilidad de tomar muestras de tejido adiposo durante intervenciones quirúrgicas programadas como la solución de hernias, y la determinación de la expresión génica del gen ANT y de las concentraciones intracelulares de acil-CoA, TNF α y adiponectina, abre una posibilidad a la aclaración de la hipótesis sugerida por nuestro grupo para explicar la elevación del ácido úrico en niños obesos en edades tempranas.

Correspondencia:

Ángel Gil

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

agil@ugr.es

Referencias

1. Gil-Campos M, Aguilera CM, Cañete R, Gil A. Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage. *Nutr Hosp* 2009; 24: 607-13.
2. Gil-Campos M, Ramírez-Tortosa MC, Larqué E, Linde J, Aguilera CM, Cañete R, Gil A. Metabolic syndrome affects fatty acid composition of plasma lipids in obese prepubertal children. *Lipids* 2008; 43:723-32.
3. Gil-Campos M, Larqué E, Ramírez-Tortosa MC, Linde J, Villada I, Cañete R, Gil A. Changes in plasma fatty acid composition after intake of a standardised breakfast in prepubertal obese children. *BJN* 2008; 99: 909-17.
4. Bakker SJL, Gans ROB, ter Maaten JC, Teerlink, T, Westerhoff, HV, Heine RJ. The potential role of adenosine in the pathophysiology of the insulin resistance syndrome. *Atherosclerosis* 2001; 155: 283-90.
5. Deussen A, Stappert M, Schafer S, Kelm M. Quantification of extracellular and intracellular adenosine production: understanding the transmembranous concentration gradient. *Circulation* 1999; 99: 2041-7.
6. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Biochemistry 25th Ed. Appleton & Lange, Norwalk, 2002.