

ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

Acido úrico ¿un nuevo factor contribuyente al desarrollo de obesidad?

Uric acid: is it a new contributing factor to the development of obesity?

ABSTRACT

The excess of uric acid is recognized as a risk factor for diverse metabolic diseases which include gout, urolithiasis, type 2 diabetes, arterial hypertension as well as metabolic syndrome and cardiovascular disease. Current studies suggest that the exaggerated increment in fructose consumption, caused mainly by added sugars, is implicated in the high prevalence of hyperuricemia in the western population. The loss of uricase by mutation of its gene 15 million years ago in the large hominids, including man, has contributed to hyperuricemia, facilitated through the metabolism of fructose the formation of uric acid. It has been proposed that the elevation of uric acid in the remote past was an evolutionary benefit to intensify the lipogenic effects of fructose, allowing humans to survive periods of fruit shortages. However, today the high consumption of fructose and resultant hyperuricemia are a disadvantage, increasing the development of obesity and type 2 diabetes.

Key words: Uricase, fructose, obesity, uric acid, hyperuricemia

Alex Valenzuela M.

Carrera de Nutrición y Dietética
de las Universidades del Desarrollo y Mayor,
Santiago, Chile

Dirigir la correspondencia a:
Prof.

Alex Valenzuela M.
Docente de la Carrera de Nutrición y Dietética
Universidades del Desarrollo y Mayor,
Santiago,
Chile.
avm@mi.cl

Este trabajo fue recibido el 28 de Diciembre de 2015
y aceptado para ser publicado el 1 de Junio de 2016.

INTRODUCCIÓN

El ácido úrico es un producto final del metabolismo de las purinas, cuyas concentraciones plasmáticas dependen de la ingesta de purinas dietarias, de su biosíntesis a partir del metabolismo endógeno de purinas y del balance renal, en donde el 90% del ácido úrico filtrado es reabsorbido (1). A diferencia de otros mamíferos (incluyendo monos del Viejo Mundo), peces y aves, los humanos y primates del Nuevo Mundo carecen de la enzima hepática uricasa, la cual es necesaria para convertir el ácido úrico en alantoina, un producto atóxico que es excretado por la orina (2).

El exceso de ácido úrico en sangre conocido como hiperuricemia, es un factor de riesgo importante para gota, urolitiasis y nefropatía aguda y crónica, no obstante que también lo es para hipertensión arterial, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y ahora último obesidad (3,4). Concentraciones reducidas de ácido úrico en sangre no han sido relacionadas mayormente a enfermedad, aunque en el último tiempo algunas investigaciones señalan que podrían asociarse a algunas enfermedades neurológicas, posiblemente

como consecuencia de una menor actividad antioxidante de este (5-7).

EFFECTOS BENEFICIOSOS DEL ÁCIDO ÚRICO

Si bien al ácido úrico se asocia habitualmente con enfermedad, hay algunos hechos que permiten sugerir alguna ventaja evolutiva en la especie humana, como por ejemplo que la mayor parte del ácido úrico filtrado se reabsorba a nivel renal en vez de eliminarse y que animales inferiores puedan degradarlo hasta moléculas más simples (8,9). Lo anterior, indica que el ácido úrico no debiera ser un producto tóxico para los humanos, sino más bien cumplir un rol beneficioso, sin embargo las razones de ello permanecen poco claras hasta el presente, describiéndose acciones antioxidantes, neuroprotectoras e inmunes (5,10).

Con respecto a su capacidad antioxidante, el ácido úrico es considerado uno de los más importantes de tipo no enzimáticos, atribuyéndosele 50% de la capacidad antioxidante de la sangre, con un amplio espectro de acción, incluyendo: radicales libres e iones metálicos (hierro, cobre), además de

reducir el daño producido por el peroxinitrito (radical libre altamente reactivo) y actuar como una sustancia oxidable capaz de aceptar electrones (10). Se ha postulado que dado el importante efecto antioxidante del ácido úrico, su incremento plasmático en la evolución de los homínidos, podría ser un avance selectivo, protegiéndolo del envejecimiento y cáncer (10).

Las acciones neuroprotectoras del ácido úrico estarían dadas por su capacidad antioxidante a nivel cerebral, teniendo en consideración que este órgano ocupa alrededor de un quinto del oxígeno que respiramos cada día y que contiene una gran cantidad de lípidos insaturados, lo que lo hace especialmente vulnerable al daño oxidativo (lipoperoxidación) (11). Lo anterior podría verse ejemplarizado por la mayor prevalencia de enfermedades neurodegenerativas en sujetos con niveles circulantes de ácido úrico bajos (8).

En cuanto al rol del ácido úrico en la respuesta inmune e inflamación, en los últimos años varias investigaciones señalan la importancia que tiene en la inmunidad innata, actuando como una señal de peligro que activa las defensas celulares de este, siendo en tal sentido un coadyuvante endógeno (12).

ÁCIDO ÚRICO Y URICASA

En países desarrollados las concentraciones plasmáticas promedios de ácido úrico en humanos son de 7 y 6 mg/dL, hombres y mujeres respectivamente, muy superiores a las observadas en otros animales, donde alcanza entre 0,5 mg a 1 mg/dL (13). Esta diferencia notoria está determinada por la pérdida de la uricasa, enzima principalmente presente en el hígado, que degrada el ácido úrico a alantoína, por varias mutaciones en su gen que se piensa que ocurrieron en los homínidos durante el Mioceno Medio, hace aproximadamente 15 millones de años (2). Los motivos de esta mutación que favorece el aumento de ácido úrico circulante e intracelular no están claros, pero se piensa que sirvieron para incrementar las capacidades intelectuales, protegerse del estrés oxidativo,

promover un almacenamiento de grasa corporal de una manera más eficiente en períodos de hambrunas originados por el cambio climático (enfriamiento y escasez de frutas) y mantener la presión arterial normal en posición erguida (escasez de sodio) (11,14,15), (figura 1)

FRUCTOSA Y ENFERMEDAD

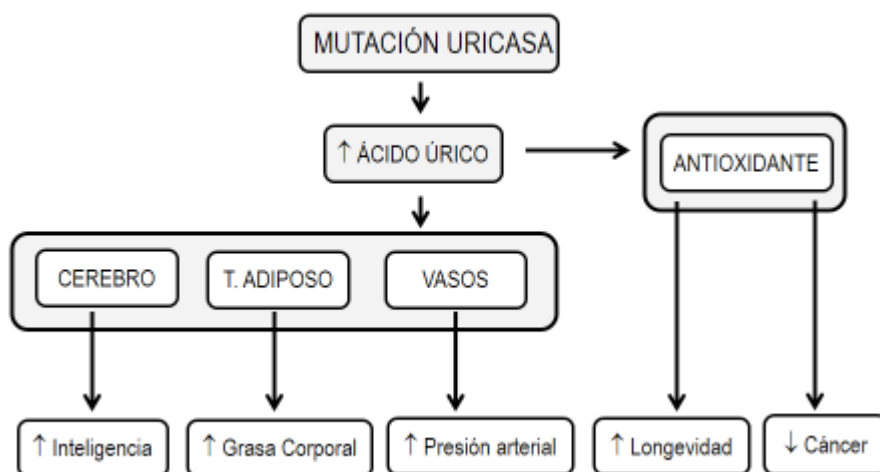
La fructosa, un azúcar contenido naturalmente en las frutas y también en el azúcar de mesa (sacarosa), jarabe de maíz de alta fructosa y alimentos con fructosa añadida como tal, a diferencia de la glucosa, una vez absorbida a nivel yeyunal es captada casi en su totalidad por el hígado vía GLUT2, donde puede ser oxidada o metabolizada a glucosa, glucógeno, triglicéridos o ácido úrico (16).

Diversos trabajos experimentales y observacionales, aunque no todos (17-19) realizados en humanos y animales muestran que un sobreconsumo de fructosa promueve la obesidad, hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia, hígado graso, hiperuricemia, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico (20-22). Múltiples mecanismos han sido propuestos para explicar cómo la fructosa podría favorecer el desarrollo de estas patologías, entre ellos: alteraciones hormonales (ghrelina, leptina, insulina) y de neurotransmisores (dopamina), acentuada lipogénesis de novo hepática, depleción de ATP hepática, resistencia a la insulina, inflamación y modificación de la microbiota intestinal (20-24).

Animales alimentados con fructosa desarrollan rápidamente hígado graso, hipertrigliceridemia y obesidad visceral, algo que no se expresa cuando estos se alimentan con la misma cantidad de calorías provenientes de la glucosa (25,26). Resultados similares han sido descritos en humanos alimentados con dietas altas en fructosa (25% de las calorías diarias) durante 10 semanas, reportándose obesidad visceral, hígado graso, disminución de la insulinosensibilidad e hipertrigliceridemia postprandial, que no son observadas en sujetos controles alimentados con una dieta de igual

FIGURA 1

Mutación Uricasa: posibles explicaciones.



cantidad de calorías diarias con 25% de ellas provenientes de la glucosa (27).

FRUCTOSA Y ÁCIDO ÚRICO

La metabolización hepática de la fructosa requiere fosforilación inicial para transformarse en fructosa-1-fosfato, acción mediada por la enzima fructoquinasa, con el consiguiente incremento del adenosin monofosfato (AMP) intracelular proveniente de la descomposición del ATP ($ADP + AMP$), el cual es degradado a IMP (monofosfato de inosina) y posteriormente a ácido úrico, elevándose dentro de la célula y en la circulación (28), (figura 2). Un alto consumo de fructosa, como ocurre en la actualidad, predispondría por tanto al desarrollo de hiperuricemia y patologías asociadas. Lo anterior se ve ratificado por estudios en humanos en donde la administración oral o intravenosa de fructosa, eleva rápidamente las concentraciones circulantes de ácido úrico, derivado de un mayor catabolismo y síntesis de purinas, siendo aún más evidente en sujetos hiperuricémicos o con gota (29,30).

Estudios experimentales en modelos animales y humanos muestran que la ingesta de fructosa favorece el desarrollo de insulinoresistencia, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia (31,32). La fructosa también contribuiría indirectamente al desarrollo de hiperuricemia a través de la generación de insulinoresistencia, dado que la hiperinsulinemia resultante limita la excreción renal de ácido úrico (33).

Contrariamente, un consumo bajo de fructosa, como ocurre en animales con y sin uricasa y en algunas tribus cazadoras recolectoras, elevan levemente las concentraciones de ácido úrico, no teniendo efectos negativos en la salud (34).

MUTACIÓN DE LA URICASA, ELEVACIÓN DE ÁCIDO ÚRICO Y OBESIDAD

Hace aproximadamente unos 20 millones de años atrás, durante el Mioceno, todos los monos vivían en bosques tropi-

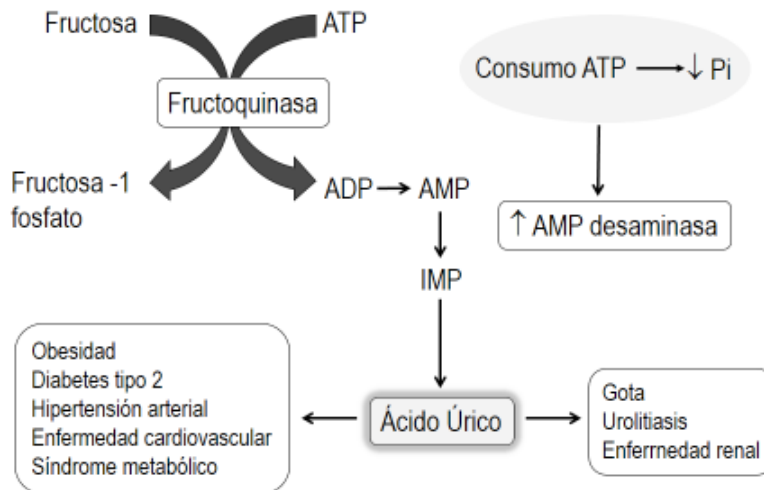
cales lluviosos y se alimentaban básicamente de frutas, las cuales son ricas en fructosa (35). Con el enfriamiento global hubo desaparición de estos bosques y por tanto escasez progresiva de frutas, especialmente en Europa, donde probablemente ocurrió la mutación de la enzima uricasa, suponiendo una ventaja evolutiva para la sobrevivencia en esas condiciones, al incrementar levemente los niveles de ácido úrico. Ello, se tradujo en una mayor eficiencia para transformar la escasa fructosa consumida en las frutas en grasa corporal, permitiéndoles a nuestros ancestros almacenar energía y sobrevivir de mejor manera en períodos de hambrunas (36). Así, la mutación del gen de la uricasa resultó en un incremento del ácido úrico, promoviendo el almacenamiento de grasa, especialmente en respuesta a la fructosa. De hecho, en humanos el ácido úrico plasmático se asocia a un mayor peso corporal e incremento de grasa visceral (37).

En tiempos actuales, la carencia de uricasa en humanos podría explicar la alta prevalencia de hiperuricemia y el rápido incremento de la obesidad y diabetes tipo 2 en países industrializados, especialmente como consecuencia de la excesiva ingesta de carnes ricas en purinas, alcohol y azúcares, en particular de fructosa (38,39). Durante cientos de miles de años, los humanos consumieron cantidades reducidas de fructosa que no sobrepasaban los 16 a 20 g diarios, proveniente especialmente de frutas frescas. Las dietas occidentales contienen una gran cantidad de fructosa que exceden largamente las consumidas por nuestros antepasados, pudiendo alcanzar cifras mayores de 85 a 100 g diarios (40). Ingesta de fructosa superiores a 60 g diarios son consideradas por lo general nocivas, predisponiendo a obesidad abdominal y alteraciones metabólicas.

Esta ingesta excesiva de fructosa en la alimentación actual, requiere mayor ATP para su metabolización hepática, elevando las concentraciones intracelulares de AMP, derivando en una mayor producción final de ácido úrico, incrementando

FIGURA 2

Fructosa y producción de ácido úrico.



los niveles intracelulares y circulantes (por liberación desde el hígado), contribuyendo a intensificar los efectos lipogénicos y de resistencia a la insulina de la fructosa (39).

Estudios realizados *in vitro*, establecen que el ácido úrico incrementa la lipogénesis de novo hepática y reduce la oxidación de ácidos grasos, promoviendo el almacenamiento de grasa corporal y el desarrollo de obesidad y patologías asociadas (4,39).

La lipogénesis de novo hepática es consecuencia del incremento intracelular de ácido úrico, que como se señaló dentro de la célula tiene acciones prooxidantes, lo que determina estrés oxidativo intracelular y mitocondrial. A su vez, el estrés oxidativo mitocondrial causa una reducción en la actividad de la enzima aconitasa-2 en el ciclo de Krebs, resultando en un incremento de la acumulación de citrato, el cual es transportado al citoplasma donde activa las enzimas ATP citrato liasa, acetil-CoA carboxilasa y sintasa de ácidos grasos, conduciendo a una mayor síntesis de ácidos grasos (41). Por otra parte, el ácido úrico reduce la enoil-CoA hidratasa-1, la enzima limitante en la β -oxidación de ácidos grasos (42).

El ácido úrico también inhibe la enzima AMPK (quinasa activada por el AMP), lo que determina una reducción de la oxidación de ácidos grasos, contribuyendo junto con el aumento de la lipogénesis de novo al incremento de los depósitos grasos hepáticos y al desarrollo de obesidad (41).

Por tanto, la mutación de la uricasa inicialmente vista como una ventaja evolutiva en nuestros primeros antepasados, que perfectamente pudiese catalogarse como un "gen ahorrativo" según el concepto de Neel (43), hoy se torna una desventaja en un medio ambiente obesogénico donde la disponibilidad de alimentos especialmente ricos en fructosa es permanente.

VITAMINA C Y MUTACIÓN DE LA URICASA

Otra propuesta para explicar la mutación de la uricasa independiente de incrementar los depósitos grasos en tiempos de hambruna, podría estar en relación a la capacidad antioxidante intracelular del ácido úrico (fuera de la célula es prooxidante) (44). La pérdida de la capacidad de sintetizar vitamina C hace 40 a 50 millones de años atrás, por mutación de la enzima L-gulonolactona oxidada durante el Eoceno, habría agravado la posibilidad de adquirirla durante el período de escasez de frutas, por lo cual la mutación de la uricasa podría haber ocurrido como una manera de reemplazar la función antioxidante de la vitamina C por la del ácido úrico (45,46). Por supuesto ambas propuestas no son mutuamente excluyentes.

CONCLUSIONES

La pérdida de la uricasa en los homínidos durante el Mioceno, probablemente como consecuencia de la restricción de la ingesta de frutas, producto del enfriamiento global, condujo a un leve incremento de los niveles de ácido úrico circulante, lo cual constituyó una ventaja evolutiva al permitir un mejor aprovechamiento de la escasa fructosa consumida transformándola más eficientemente en grasa y así sobrevivir de mejor manera a los períodos de hambruna.

Mientras las frutas fueron el principal alimento de nuestros antecesores, la ingesta de fructosa era limitada, a diferencia de lo que ocurre hoy donde su disponibilidad especialmente en la alimentación occidental es considerable, lo cual se torna una desventaja favoreciendo el desarrollo de obesidad y diversas patologías metabólicas. La hiperuricemia resultante del metabolismo del alto consumo de fructosa, es

considerada un factor predisponente a las patologías mencionadas anteriormente.

RESUMEN

El exceso de ácido úrico es reconocido como un factor de riesgo para diversas enfermedades metabólicas, incluyendo: gota, urolitiasis, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. Estudios actuales sugieren que el incremento exagerado del consumo de fructosa, proveniente especialmente de los azúcares añadidos, está implicado en la alta prevalencia de hiperuricemia que muestra la población occidental. La pérdida de la uricasa por mutación de su gen hace 15 millones de años atrás en los grandes homínidos, incluyendo el hombre, ha contribuido a la hiperuricemia, facilitando a través del metabolismo de la fructosa la formación de ácido úrico. Se ha propuesto que la elevación del ácido úrico en épocas pasadas, fue una ventaja evolutiva al intensificar los efectos lipogénicos de la fructosa, permitiendo al ser humano sobrevivir en períodos de escasez de frutas. Sin embargo, hoy la alta ingesta de fructosa y su hiperuricemia resultante es una desventaja, promoviendo el desarrollo de obesidad y diabetes tipo 2.

Palabras clave: uricasa, fructosa, obesidad, ácido úrico, hiperuricemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010;375:318-28.
2. Oda M, Satta Y, Takenaka O, et al. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol.* 2002;19:640-53.
3. Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324:1-7.
4. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes* 2013;62:3307-15.
5. Gao X, Chen H, Choi HK, et al. Diet, urate, and Parkinson's disease risk in men. *Am J Epidemiol* 2008;167:831-838.
6. Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychi* 2006;21:344-8.
7. Rentzos M, Nikolaou C, Anagnostouli M, et al. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108:527-31.
8. Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324:1-7.
9. Hayashi S, Fujiwara S, Noguchi T. Evolution of urate-degrading enzymes in animal peroxisomes. *Cell Biochem Biophys.* 2000;32:123-9.
10. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78:6858-62.
11. Scott GS, Hooper DC. The role of uric acid in protection against peroxynitrite-mediated pathology. *Med Hypotheses* 2001;56:95-100.
12. Ghaemi-Oskouie F, Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. *Clin Rheumatol Rep.* 2011;13:160-6.
13. Johnson RJ, Kang DH, Feig D. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41:1183-90.
14. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40:355-60.

15. Orowan E. The origin of man. *Nature* 1955;175:683-4.
16. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev*. 2005;63:133-57.
17. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Fructose and vitamin C intake do not influence risk for developing hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:863-71.
18. Sun sz, Flickinger BD, Williamson PS, et al. Lack of association between dietary fructose and hyperuricemia risk in adults. *Nut Metabol*. 2010;7:16.
19. Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev*. 2010;90:23-46.
20. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:537-43.
21. Rutledge AC, Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutr Rev*. 2007;65:S13-S23.
22. Lustig RH. Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol. *J Am Diet Assoc*. 2010;110:1307-21.
23. Bernal SY, Dostova I, Kest A, et al. Role of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens shell on the acquisition and expression of fructose-conditioned flavor-flavor preferences in rats. *Behav Brain Res*. 2008;190:59-66.
24. Friedman MI, Harris RB, Ji H, Ramirez I, et al. Fatty acid oxidation affects food intake by altering hepatic energy status. *Am J Physiol*. 1999;276:R1046-R1053.
25. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290:F625-F631.
26. Roncal-Jimenez CA, Lanaspá MA, Rivard CJ, et al. Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake. *Metabolism* 2011;60:1259-70.
27. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*. 2009;119:1322-34.
28. Fox IH. Metabolic basis for disorders of purine nucleotide degradation. *Metabolism* 1981;30:616-34.
29. Raivio KO, Becker A, Meyer LJ, et al. Stimulation of human purine synthesis de novo by fructose infusion. *Metabolism* 1975;24:861-9.
30. Gibson T, Rodgers AV, Simmonds HA, et al. A controlled study of diet in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 1983;42:123-7.
31. Beck-Nielsen H, Pedersen O, Lindskov HO. Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects. *Am J Clin Nutr*. 1980;33:273-8.
32. Thorburn AW, Storlien LH, Jenkins AB, et al. Fructose-induced in vivo insulin resistance and elevated plasma triglyceride levels in rats. *Am J Clin Nutr* 1989;49:1155-1163.
33. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991;266:3008-11.
34. Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ, et al. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society?. *J Comp Physiol B*. 2009;179:67-76.
35. Andrews P. Evolution and environment in the Hominoidea. *Nature* 1992;360:641-6.
36. Johnson RJ, Andrews P. Uricase and the back to Africa hypothesis. *Evolutionary Anthropol*. 2010;19:250-7.
37. Hikita M, Ohno I, Mori Y, et al. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution. *Intern Med*. 2007;46:1353-8.
38. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev*. 2009;30:96-116.
39. Johnson RJ, Andrews P. The fat gen. *Scientific Am* 2015;313:64-9.
40. Glushakova O, Kosugi T, Roncal C, et al. Fructose induces the inflammatory molecule ICAM-1 in endothelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1712-20.
41. Lanaspá MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem*. 2012;287:40732-44.
42. Lanaspá MA, Sanchez-Lozada LG, Cicerchi C, et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS ONE* 2012;7:e47948.
43. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*. 1962;14:353-62.
44. Spitsin SV, Scott GS, Mikheeva T, et al. Comparison of uric acid and ascorbic acid in protection against EAE. *Free Radic Biol Med*. 2002;33:1363-71.
45. Johnson RJ, Gaucher EA, Sautin YY, et al. The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease. *Med Hypotheses* 2008;71:22-31.
46. Nishikimi M, Fukuyama R, Minoshima S, et al. Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulonolactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. *J Biol Chem*. 1994;269:13685-88.