

Actualización en nutrición clínica

THE MISSING LINK IN THE METABOLIC SYNDROME: POSTPRANDIAL HYPERLIPIDEMIA AND OXIDATIVE STRESS

Postprandial hyperlipidemia has been associated with components of the metabolic syndrome and an increased risk of cardiovascular disease. It is defined as an elevation of plasma triglyceride levels after fat intake.

An association between the metabolic syndrome and oxidative stress has been described. On the one hand, obese subjects showed increased production of reactive oxygen species, reducing insulin secretion and leading to increased adipokine production. On the other hand, the antioxidant role of plasma high-density lipoprotein levels is reduced in situations of hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia and insulin resistance.

This increase of oxidative stress and cytokine production is more evident during postprandial states. Moreover, an increase in cell adhesion molecules has also been observed, all of which leads to vascular injury and endothelial dysfunction.

What is the role of hyperuricemia among all these events? Are elevated uric acid levels a marker for cardiovascular risk or a cardiovascular risk factor? On the one hand, there is superoxide radical production and on the other, the antioxidant effect of uric acid. This paradox has led to the publication of some studies that demonstrate that allopurinol administration, which lowers uric acid levels, reduces reactive oxygen species and to others that show that elevation of uric acid levels increases the antioxidant ability of plasma.

Key words: Postprandial hyperlipidemia. Oxidative stress. Metabolic syndrome. Uric acid. Hyperuricemia.

El eslabón perdido del síndrome metabólico: hiperlipemia posprandial y estrés oxidativo

FERNANDO CARDONA Y FRANCISCO JOSÉ TINAHONES

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

Se ha asociado la hiperlipemia posprandial a componentes del síndrome metabólico y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Se define como una elevación de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos tras la ingestión de grasa.

Se ha descrito la relación del síndrome metabólico con el estrés oxidativo. Por un lado, en sujetos obesos se observa un incremento de la producción de especies reactivas de oxígeno que deteriora la secreción de insulina y conduce a un aumento de la producción de adipocinas. Y por otro lado, se ha visto que el papel antioxidante de las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de alta densidad está mermado en circunstancias de hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Este incremento del estrés oxidativo y la producción de citocinas es más patente durante el estado posprandial. También se observa un aumento de las moléculas de adhesión celular, y todo esto lleva a daño vascular y disfunción endotelial.

En todo este maremágnum de sucesos, ¿qué papel tiene la hiperuricemia? ¿Las cifras elevadas de ácido úrico son un marcador de riesgo cardiovascular o un factor de riesgo cardiovascular? Por un lado está la producción de radicales superóxidos, por otro lado está el efecto antioxidante del propio ácido úrico. Esta paradoja ha motivado que aparezcan trabajos donde se demuestra que la administración de alopurinol, que es hipouricemiante, reduce las especies reactivas de oxígeno, y otros donde se observa que la elevación de las cifras de ácido úrico incrementa la capacidad antioxidante del plasma.

Palabras clave: Hiperlipemia posprandial. Estrés oxidativo. Síndrome metabólico. Ácido úrico. Hiperuricemia.

INTRODUCCIÓN

Hace 25 años Zilversmit propuso la hipótesis de que el desarrollo de aterosclerosis es resultado de un fenómeno posprandial. Desde entonces, el metabolismo de las lipoproteínas posprandiales ha recibido una gran atención y se ha observado que la tolerancia a la grasa de la dieta está determinada por numerosos factores, tales como la edad, el sexo, la obesidad, la distribución de la grasa corporal, la dieta, la actividad física y la diabetes tipo 2¹.

La hiperlipemia posprandial se ha asociado a componentes del síndrome metabólico y a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular².

Es difícil obtener evidencia clínica de la implicación de la hiperlipemia posprandial en el desarrollo de aterosclerosis. La causa pro-

Correspondencia: Dr. F.J. Tinahones.

Manuel Vázquez Montalbán, 1. 29720 Rincón de la Victoria. Málaga. España.

Correo electrónico: fjtinahones@terra.es; fernando.cardona.exts@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 9-12-2005 y aceptado para su publicación el 27-2-2006.

blemente sea consecuencia de las herramientas biológicas, estadísticas y metodológicas usadas en el estudio de la hiperlipemia posprandial. En primer lugar, la perturbación del metabolismo de las lipoproteínas es muy compleja, con cambios en concentración y composición de lipoproteínas potencialmente aterogénicas. Actualmente no hay consenso de qué lipoproteínas medir y cómo medirlas. Segundo, no hay consenso para establecer un estado posprandial estandarizado (dosis o contenido de la comida suministrada). Tercero, los métodos estadísticos convencionales son inapropiados o no pueden establecer asociaciones de tipo causal³.

Todo esto hace que sea necesario establecer la definición, la evaluación y la repercusión de la lipemia posprandial tanto en sujetos susceptibles de enfermedad cardiovascular como en la población general.

GÉNESIS Y DEFINICIÓN DE HIPERLIPEMIA POSPRANDIAL

La dieta de la sociedad industrializada consta de un 40% o más de energía procedente de la grasa.

La elevación de triglicéridos tras una ingestión de grasa es lo que se define como hiperlipemia posprandial. Esta elevación de los valores de triglicéridos procede tanto de un defecto en el aclaramiento de las lipoproteínas sintetizadas tras la absorción de grasas de la ingesta como de una sobreproducción de lipoproteínas ricas en triglicéridos por el hígado⁴.

Los quilomicrones son las lipoproteínas que los enterocitos del intestino secretan al torrente circulatorio después de una comida, la apolipoproteína B48 es la proteína estructural, y transportan fundamentalmente triglicéridos. Los remanentes de quilomicrones y de lipoproteínas ricas en triglicéridos son aclarados por el hígado mediante receptores específicos e inespecíficos⁵.

Los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) comparten la misma ruta metabólica y se convierten en remanentes gracias a la acción de la lipoproteína lipasa. Debido a esto, en determinadas circunstancias en que hay una sobreproducción de VLDL se satura esta vía, y se produce una acumulación de quilomicrones, VLDL y remanentes de lipoproteínas. Un incremento del tiempo de residencia plasmática de estas lipoproteínas aterogénicas da lugar a un aumento de unión al endotelio que las activa, y se promueve la síntesis de moléculas de adhesión y se recluta células inflamatorias⁶.

En circunstancias de resistencia a la insulina, la producción de VLDL procedente del hígado está elevada, lo que junto con un reducido aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos produce elevada concentración de triglicéridos, especialmente en la fase posprandial. La elevada cantidad de lipoproteínas ricas en triglicéridos y su prolongado tiempo de residencia en la circulación conducen a un aumento del intercambio de los ésteres de colesterol por triglicéridos entre

estas lipoproteínas y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL), mediado por la proteína transferente de ésteres de colesterol. Este proceso enriquece en triglicéridos las LDL y HDL, las cuales son hidrolizadas por la lipasa hepática, y se producen pequeñas y densas partículas de LDL⁴.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LA HIPERLIPEMIA POSPRANDIAL

Evaluación del test de sobrecarga grasa

Un test de sobrecarga grasa es la herramienta más usada para la evaluación de la hiperlipemia posprandial. Sin embargo, un gran reto de la comunidad científica es estandarizar ese test. En el momento actual los test de sobrecarga grasa utilizados tienen una enorme heterogeneidad y la tabla 1 es prueba de ello. Definir el tipo y la cantidad de grasa utilizada, añadir hidratos de carbono o proteínas en el test de sobrecarga es necesario para establecer un buen método de evaluación de la hiperlipemia posprandial. Nuestro grupo ha establecido un preparado homogéneo y exento de hidratos de carbono para realizar la sobrecarga de grasa⁷.

Como índices de evaluación de hiperlipemia posprandial se utiliza la concentración de triglicéridos, la apolipoproteína B48 y el retinil palmitato. Sin embargo, medir apolipoproteína B48 no es fácil y el pico de retinil palmitato es más tardío que las concentraciones de triglicéridos y partículas remanentes, lo que indica que el retinil palmitato tiene una cinética distinta de la de los triglicéridos. Por ello los valores de retinil palmitato no son un buen índice para evaluar la hiperlipemia posprandial⁵.

Además habría que ajustar los resultados del test en función de determinadas variables que lo modifican, entre ellas: la actividad física dentro de las 24 h que preceden a la alta ingesta de grasa mejora la tasa de aclaramiento de remanentes de quilomicrones. En un metaanálisis se ha determinado una reducción de 0,5 desviaciones estándar en la respuesta posprandial de los sujetos que realizaban ejercicio antes de la ingesta⁸.

También se objetiva un cambio en la hiperlipemia posprandial relacionado con la edad, que se debe a la ganancia de peso⁹.

En las mujeres tras la menopausia se produce un incremento en la respuesta hiperlipémica posprandial que es menor que en el varón en la etapa fértil, lo que se atribuye al efecto que el estradiol produce en el aclaramiento de los quilomicrones¹⁰.

RELACIÓN DE LA HIPERLIPEMIA POSPRANDIAL CON LA ATROSCLEROSIS, EL SÍNDROME METABÓLICO Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Ya en 1959 se conocía la relación entre concentraciones plasmáticas de lipoproteínas e incidencia de

TABLA 1. Composición de los tests de sobrecarga grasa recientemente publicados

Composición	Referencia
Supracal® (batido) con una composición de: 125 ml contienen 60 g de lípidos, de los cuales 12 g son saturados; 35,25 g, monoinsaturados, y 12,75 g, poliinsaturados 729 kcal/m ² por área de superficie corporal, con 5,3 mg de proteínas, 24,75 mg de hidratos de carbono, 240 mg de colesterol y 65,2 mg de grasa/m ² de superficie corporal con una razón de grasa poliinsaturada saturada de 0,06	Cardona et al. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:2972-5 Saxena R et al. Clin Chim Acta. 2005;359:101-8
Un sándwich de pan blanco con lechuga, jamón y mayonesa hecha con aceite de soja. Las grasas representaron un 41,4% (28 g) de las calorías; los hidratos de carbono, un 45,4% (69 g), y las proteínas, un 13,2% (20 g)	Jang Y et al. Am J Clin Nutr. 2004; 80:832-40.
Nata montada con 75 g de grasa, 5 g de hidratos de carbono y 6 g de proteínas/m ² de superficie corporal, lo que se corresponde con una ingesta de 700 kcal/m ²	Ceriello et al. Circulation. 2002;106:1211-8
Un batido de leche con 80 g grasa saturada y de 1.480 kcal	Anderson RA et al. Atherosclerosis. 2001;154:475-83
Un preparado con un contenido en grasa de 53,4 g, 30,7 g de proteínas, y 50 g de hidratos de carbono, y compuesto de 110 g de arroz, 100 g de barbacoa coreana, 20 g de huevos, 200 ml de leche, 8 g de aceite, 25 g de mayonesa y 50 g de vegetales	Bae JH et al. Atherosclerosis. 2001;155:517-23

enfermedad coronaria¹¹. Sin embargo, la conocida asociación inversa entre triglicéridos y HDL colesterol hace difícil mostrar una relación independiente entre triglicéridos plasmáticos y enfermedad vascular aterosclerótica. Un metaanálisis de 57.000 sujetos de 17 estudios demostró que la concentración de triglicéridos plasmáticos en ayunas es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, ajustado por el colesterol de las HDL⁴. En los últimos años algunos estudios clínicos han indicado que los elevados valores de triglicéridos posprandiales están relacionados con enfermedad coronaria y/o arterial en sujetos diabéticos y no diabéticos. Un estudio de 14.916 varones de edades entre 40-84 años demostró que la concentración de triglicéridos posprandiales predice el infarto de miocardio, con un riesgo relativo de 1,40 (IC del 95%, 1,10-1,77). Karpe et al han demostrado que la progresión de lesiones coronarias durante 5 años estuvo relacionada con los valores plasmáticos posprandiales de remanentes de quilomicrones, ajustados por variables de confusión como las concentraciones de HDL, LDL y apolipoproteínas B¹².

Se sabe que las lipoproteínas ricas en triglicéridos, incluidos los remanentes, se introducen fácilmente en los macrófagos y éstos, en la pared arterial, lo que da lugar a la formación de células espumosas y lesiones ateroscleróticas⁵.

SÍNDROME METABÓLICO Y ESTRÉS OXIDATIVO

La obesidad está estrechamente asociada con el síndrome metabólico¹³⁻¹⁵. La investigación básica está demostrando de una forma fehaciente que las células beta, el hígado, el músculo y el tejido adiposo se comunican por mediadores bioquímicos, y que las citocinas y las hormonas son palabras imprescindibles para construir las oraciones del entendimiento entre estos 4 órganos. Desde el descubrimiento de la leptina, el adipocito y sus productos han sido objeto de una investigación intensiva. Se lo considera en el momen-

to actual como un órgano endocrino que expresa moléculas implicadas en la regulación del metabolismo y la alteración en la expresión o actividad de estas moléculas influye de una forma decisiva en afecciones como la obesidad y la resistencia a la insulina. De hecho, algún investigador dado a la adjetivación ha calificado al tejido adiposo como el campeón de los órganos endocrinos. Recientes estudios demuestran que una producción atípica de adipocinas está implicada en la patogenia del síndrome metabólico¹⁶⁻²⁷. Sin embargo, los mecanismos por los que la acumulación de grasa conduce a una expresión atípica de adipocinas y al desarrollo de síndrome metabólico no están definidos²⁸.

El estrés oxidativo es crucial en la patogenia de muchas enfermedades. En sujetos no diabéticos la acumulación de grasa está estrechamente correlacionada con marcadores de estrés oxidativo y en obesos el estrés oxidativo se postula como intermediario del desarrollo de síndrome metabólico asociado con obesidad. El incremento de estrés oxidativo en la grasa acumulada conduce a una producción atípica de adipocinas, como la disminución de la adiponectina y el incremento de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)²⁸.

La adiponectina es secretada sólo por el tejido adiposo y además es la única molécula conocida que incrementa la sensibilidad a la insulina en los tejidos²⁹. Los valores de adiponectina en pacientes con diabetes tipo 2 están francamente reducidos, lo que se relaciona de forma directa con la gravedad de la resistencia a la insulina^{30,31}. Además existen estudios prospectivos donde se señala que puede ser una sustancia relacionada con la prevención del desarrollo de diabetes³². Por otro lado, se ha comprobado que la infusión de TNF- α a roedores produce una grave resistencia a la insulina¹⁷, estimula la lipólisis y es un potente factor proinflamatorio.

El incremento selectivo de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en grasa acumulada conduce a una elevación del estrés oxidativo sistémico²⁸. Se ha observado que la producción de H₂O₂ está incrementada en el tejido adiposo de rato-

nes obesos y no en otros tejidos examinados (hígado, músculo, aorta). Esto indica que el tejido adiposo es la principal fuente de ROS plasmático. Un elevado estrés oxidativo en la pared vascular está implicado en la patogenia de la hipertensión³³ y la aterosclerosis³⁴, además también interviene en la patofisiología de la esteatosis hepática³⁵. Por tanto, parece que el estrés oxidativo está implicado en la patogenia de estas enfermedades.

Esta demostrado que el incremento de la secreción de ROS en sangre periférica de obesos también está implicado en la resistencia a insulina del tejido muscular y adiposo, pues deteriora la secreción de insulina de la célula beta y la patogenia de las enfermedades vasculares²⁸.

Se ha confirmado en adipocitos que la producción de ROS está incrementada cuando se incuban con ácido linoleico de manera dependiente de la NADPH oxidasa. Esto indica que elevadas cantidades de ácidos grasos activan la NADPH oxidasa e inducen la producción de ROS. Además, los ROS aumentan la cantidad de ARN mensajero de NADPH oxidasa, y se establece un círculo vicioso que aumenta el estrés oxidativo en tejido adiposo y sangre. También se ha visto que los ROS incrementan la expresión de MCP-1, una molécula que interviene en la adhesión y atracción de monocitos y macrófagos produciendo la infiltración de estas células en el tejido adiposo²⁸.

Se ha observado que los tratamientos antioxidantes como los inhibidores de la NADPH oxidasa mejoran la sensibilidad a la insulina por la supresión de los efectos producidos por la exposición crónica a ROS (H_2O_2)²⁸.

Otro componente del síndrome metabólico relacionado con el estrés oxidativo son los valores plasmáticos de colesterol de las HDL (cHDL). Se ha demostrado que sujetos con síndrome metabólico presentan una baja actividad antioxidante cHDL, debido fundamentalmente a que las HDL de estos sujetos son incapaces de aceptar los hidroperóxidos lipídicos producidos en estados de hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Una de las hipótesis que se manejan es la modificación de las propiedades fisicoquímicas y estructurales de las HDL, algo que ocurre frecuentemente en sujetos con síndrome metabólico. Estas modificaciones consisten en un enriquecimiento de triglicéridos a costa de los ésteres de colesterol³⁶.

HIPERLIPEMIA POSPRANDIAL Y SÍNDROME METABÓLICO

Está bien establecido que la ingestión de grasa causa un incremento de triglicéridos plasmáticos y esta alta concentración de triglicéridos plasmáticos posprandial depende según algunos autores de la concentración de triglicéridos basales, hecho en el que no están de acuerdo otros³⁷. Sí existen numerosas evidencias que polimorfismos de genes de proteínas con es-

trecha relación con el metabolismo de los quilomicrones y las VLDL influyen en la génesis de la hiperlipemia posprandial. Los polimorfismos de la apolipoproteína E contribuyen de forma directa. Y los sujetos que tienen un genotipo distinto del más común (E3/E3)⁸ presentan mayor riesgo, que casi se duplica cuando estos sujetos presentan además el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARγ*³⁸.

Hay evidencias de la relación entre la hipertrigliceridemia posprandial, la resistencia a la insulina³⁹ y la enfermedad coronaria. También parece probable que los triglicéridos posprandiales puedan ser mejor predictores de enfermedad coronaria que los triglicéridos en ayunas⁴⁰. La hipertrigliceridemia posprandial parece estar relacionada con la obesidad, el sexo, la edad, la diabetes, la actividad física y los estilos de vida (tabaquismo)¹⁴.

Existen interconexiones entre los diferentes componentes del síndrome metabólico. Nuestro grupo ha objetivado una estrecha interconexión entre triglicéridos y valores de ácido úrico. La hipertrigliceridemia con incremento de las VLDL se ha asociado a la hiperuricemia con infraexcreción renal de uratos y se ha objetivado que manipulando dietéticamente las cantidades de VLDL también se modifica la excreción renal de uratos⁴¹. Parece que esta interconexión puede estar mediada por el genotipo de la apolipoproteína E en sujetos hiperuricémicos⁴². Además hemos demostrado que los sujetos hiperuricémicos con determinados polimorfismos en las apolipoproteínas AI-CIII-AIV presentan una marcada hipertrigliceridemia⁴³.

Los elevados valores de triglicéridos en ayunas están asociados con el riesgo de enfermedad coronaria. En pacientes con síndrome metabólico existe una importante heterogeneidad en la respuesta a una sobrecarga grasa. El 53% de los pacientes con síndrome metabólico presentan incrementos intensos (> 100 mg/dl) en los triglicéridos tras la sobrecarga grasa, y el 50% de estos pacientes son hiperuricémicos⁷.

HIPERLIPEMIA POSPRANDIAL, ESTRÉS OXIDATIVO Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Zilversmit propuso que la liberación de ácidos grasos durante la hidrólisis de triglicéridos mediada por la lipoproteína lipasa podría causar daño en la célula endotelial e iniciar episodios de trombosis^{44,45}. Además la hipertrigliceridemia posprandial puede conducir a disfunción endotelial asociada con una incrementada producción de anión superóxido vascular y consiguiente decrecimiento de óxido nítrico (un potente vasodilatador)⁴⁶. Parece ser que las lipoproteínas posprandiales, particularmente quilomicrones y VLDL, inducen la generación de radicales de oxígeno en la superficie endotelial que reaccionan con el NO y reducen su disponibilidad⁴⁷. Incluso estas lipoproteínas posprandiales pueden penetrar y atravesar la barrera endotelial y causar citotoxicidad y daño celular⁴⁸.

Algunos autores proponen que el estado posprandial es un período fundamental para el desarrollo de lípidos oxidados, y algunos estudios indican que durante el estado posprandial se produce un aumento de los parámetros de estrés oxidativos tales como los hidroperóxidos lipídicos (LOOH), el malonil dialdehído (MDA), los radicales libres y la nitrotiroxina en sujetos diabéticos. Incluso 2 h después de una comida, se ha descrito que la oxidación de LDL *ex vivo* está acelerada y el estado antioxidante circulante está deprimido. Gradek et al determinaron que los ácidos grasos poliinsaturados de la dieta son la principal fuente de lípidos oxidados en pacientes con aterosclerosis, en el estado posprandial, y además se observó una supresión de los anticuerpos frente a MDA LDL oxidada en dicha situación^{49,50}.

Ceriello propone que en el estado posprandial están aumentadas las cantidades de moléculas de adhesión celular (ICAM1, VCAM1, E-selectina), que son predictoras del desarrollo de aterosclerosis en diabéticos⁵¹. En esta misma dirección apuntan estudios *in vitro* que han demostrado la existencia de un incremento de expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales cultivadas con quilomicrones y VLDL^{52,53}.

Por otro lado, la función endotelial también se deterioró tras una ingesta rica en grasa en sujetos diabéticos y no diabéticos, y además se mejoró tras tratamiento con ciprofibrato. Esta mejora fue acompañada de un descenso de los radicales libres producidos durante el estado posprandial. Esta disfunción endotelial estuvo asociada a un incremento de citocinas y factores de adhesión molecular. La interleucina 6 (IL-6) se incrementó un 150% a las 2 h de una alta ingesta en grasa, y las moléculas de adhesión (ICAM1) incrementaron un 8% en sujetos diabéticos y no diabéticos⁵⁰. También se ha visto en sujetos sanos que tras una sobrecarga grasa se producía un incremento de los valores de IL-6 y un descenso de la función endotelial⁴⁸. Una sobrecarga con 50 g de grasa causa una elevación en el TNF- α y la IL-6, y la suplementación con antioxidantes es capaz de neutralizar el incremento de citocinas que produce la sobrecarga grasa, lo que indica que esta respuesta está mediada por un incremento del estrés oxidativo⁵⁴. Varios estudios han demostrado en voluntarios sanos que la hiperlipemia posprandial causa un marcado incremento del estrés oxidativo y un deterioro en la función endotelial⁵⁵, efectos de la hiperlipemia posprandial que son mayores en pacientes con diabetes tipo 2⁵⁶.

Existe una correlación entre la hipertrigliceridemia posprandial y el incremento de estrés oxidativo en el estado posprandial en sujetos diabéticos. Además hay cambios desfavorables en el perfil lipídico, especialmente en los valores de cHDL, y todos estos elementos llevan a un mayor riesgo de aterosclerosis⁵⁷.

Hay datos de que el daño causado por componentes lipídicos de remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos conduce al deterioro de la superficie de la membrana celular, lo que conllevaría una disfunción endotelial⁵⁸.

Los datos publicados proponen un mecanismo para explicar el daño vascular producido durante la hipertrigliceridemia posprandial. Así, el estrés oxidativo es consecuencia de la sobrecarga de la mitocondria con el acetilCoA derivado del piruvato producido por la oxidación de la glucosa o de la betaoxidación de los ácidos grasos libres procedentes de los triglicéridos. El gradiente mitocondrial se incrementa y los electrones son transferidos al oxígeno, lo que produce radicales libres y, en particular, anión superóxido. Recientes estudios demuestran que la producción de superóxidos en la cadena mitocondrial es el suceso clave para activar todas las vías implicadas en el desarrollo de disfunción endotelial. La producción de superóxidos se acompaña de un incremento de NO producido por la NO sintetasa del endotelio⁵⁹.

El deterioro de la función endotelial es una pieza clave del síndrome metabólico, que está relacionada estrechamente con la resistencia a la insulina y con la capacidad de la hiperinsulinemia de incrementar el estrés oxidativo⁶⁰.

¿QUÉ PAPEL TIENE EL ÁCIDO ÚRICO?

En 1923 Kylin⁶¹ describió 3 entidades clínicas que aparecían asociadas: hipertensión, hiperglucemia e hiperuricemia. En 1988 Reaven⁶² describió el papel central de la resistencia a la insulina en dicho síndrome, que en un primer lugar denominó síndrome X, aunque posteriormente hubo consenso en denominarlo síndrome metabólico. De hecho, Reaven en la primera descripción del síndrome olvidó la hiperuricemia e hizo falta esperar a 1993 para que la incluyera⁶³. Este primer lapsus del padre del síndrome metabólico es buena muestra de que la hiperuricemia haya sido durante todos estos años la entidad clínica asociada al síndrome metabólico a la que menos esfuerzo investigador se ha dedicado y el papel del ácido úrico en el síndrome metabólico está, por tanto, escasamente perfilado. Nuestro grupo ha demostrado la relación entre 2 de sus componentes, como la hiperuricemia y la hipertrigliceridemia por incremento de VLDL^{43,64}, y además se está vinculando esta asociación con determinados polimorfismos genéticos^{44,45}.

Existen muchos interrogantes en torno a la hiperuricemia, empezando porque en el momento actual vivimos un interesante debate que consiste en demostrar si las cifras elevadas de ácido úrico son un marcador de riesgo cardiovascular o un factor de riesgo cardiovascular. A este debate contribuye el paradójico efecto del metabolismo de las purinas en el estrés oxidativo. Por un lado, la acción de la xantina oxidasa en la xantina produce ácido úrico y radicales superóxidos que son derivados de especies reactivas de oxígeno⁶⁵; por otro lado, está el efecto antioxidante del propio ácido úrico. Esta paradoja ha motivado que aparezcan trabajos donde se demuestra que la administración de allopurinol, que es hipouricemiante, reduce las especies

reactivas de oxígeno⁶⁶ y otros donde se observa que la elevación de la cifras de ácido úrico incrementa la capacidad antioxidante del plasma^{67,68}.

En la capacidad antioxidante del ácido úrico sí existe una cierta unanimidad de hecho. La alantoina es formada a partir de la oxidación no enzimática del urato y es un marcador del efecto antioxidante del ácido úrico⁶⁹. Además, resultados de estudios experimentales y clínicos indican que el ácido úrico se incrementa en respuesta al estrés oxidativo^{70,71}. Por último es interesante contar con el hecho de que 3 de las medidas que han demostrado más efectividad en la reducción del riesgo cardiovascular incrementan los valores de ácido úrico de una forma moderada; éstas son: el tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, la restricción de sodio y el tratamiento con diuréticos; estamos lejos de afirmar cierta causalidad, pero creemos que es importante dimensionar el efecto antioxidante del ácido úrico.

UN NUEVO SÍNDROME: EL SÍNDROME OTHU

Estamos viviendo unos momentos de deconstrucción del síndrome metabólico. El Dr. Reaven ya lo ha enterrado⁷². Ese edificio que se construyó sobre escasos cimientos empieza a derrumbarse. Prueba de ello es que se empieza a describir nuevos síndromes parciales. El síndrome metabólico central incluye obesidad, incremento de triglicéridos y HDL baja, la cintura hipertrigliceridémica, etc.⁷³⁻⁷⁵. Y dentro de ese etcétera podríamos incluir el síndrome OTHU, que estaría formado por obesidad, hipertrigliceridemia, descenso de HDL e hiperuricemia. No sería descabellado establecer la siguiente hipótesis médica.

La asociación entre obesidad central y la hipertrigliceridemia (tanto en ayunas como en estado posprandial) es incuestionable, además ambas tienen una marcada capacidad proinflamatoria y prooxidante. Tanto el estrés oxidativo como el estado inflamatorio se han relacionado de forma directa con el desarrollo de resistencia a la insulina. Además los incrementos de VLDL y quilomicrones se acompañan indefectiblemente de un descenso de la HDL que también contribuye a un incremento en el estado oxidativo³⁶.

Por otro lado la conexión entre hipertrigliceridemia e hiperuricemia está fuera de toda duda. Se está demostrando que existe una ligazón genética e incluso también se ha verificado que las modificaciones de VLDL se acompañan de modificaciones del manejo renal del ácido úrico. Si el ácido úrico es uno de los más potentes antioxidantes, no sería descabellado pensar que se elevará cuando se incrementa de forma ostensible el estrés oxidativo, y esto ocurre también, sin duda, en sujetos obesos con triglicéridos elevados e hiperlipemia posprandial (fig. 1).

Para verificar esta hipótesis sólo haría falta demostrar que el ácido úrico sube en situaciones crónicas de

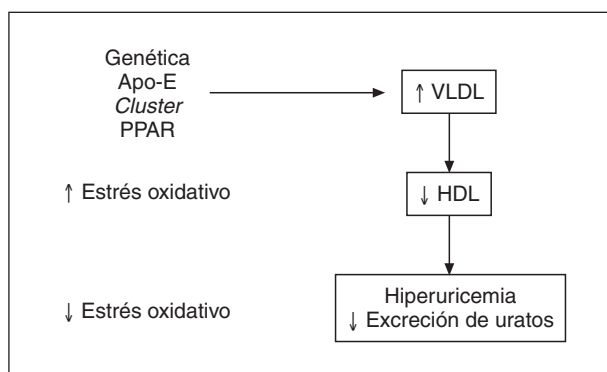


Fig. 1. Componentes del síndrome propuesto.

incremento del estrés oxidativo, y en eso estamos. Además acabaríamos con la duda de si la hiperuricemia es un factor de riesgo o un marcador de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- Couillard C, Bergeron N, Bergeron JA, Pascot A, Mauriege P, Tremblay A, et al. Metabolic heterogeneity underlying postprandial lipemia among men with low fasting high density lipoprotein cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4575-82.
- Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Pavlidis AN, Salpea KD, Irakliou SA, Tsarpalis K, et al. Postprandial lipemia in men with metabolic syndrome, hypertensives and healthy subjects. *Lipids Health Dis*. 2005;4:21.
- Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med*. 1999;246:341-55.
- Tushuizen ME, Diamant M, Heine RJ. Postprandial dysmetabolism and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Postgrad Med J*. 2005;81:1-6.
- Tanaka A. Postprandial hyperlipidemia and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2004;11:322-9.
- Castro-Cabezas M. Postprandial lipaemia in familial combined hyperlipidaemia. *Biochem Soc Trans*. 2003;31 Pt 5:1090-3.
- Cardona F, Morcillo S, Gonzalo-Marin M, Tinahones FJ. The apolipoprotein E genotype predicts postprandial hypertriglyceridemia in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2972-5.
- Pettit DS, Cureton KJ. Effects of prior exercise on postprandial lipemia. A quantitative review. *Metabolism*. 2003;52:418-24.
- Jackson KG, Knapper-Francis JM, Morgan LM, Webb DH, Zampelas A, Williams CM. Exaggerated postprandial lipaemia and lower post-heparin lipoprotein lipase activity in middle-aged men. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105:457-66.
- Van Beeck AP, Ruijter-Heijstek FC, Erkelens DW, de Bruin TW. Menopause is associated with reduced protection from postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2737-41.
- Albrink MJ, Man EB. Serum triglycerides in coronary artery disease. *AMA Arch Intern Med*. 1959;103:4-8.
- Karpe F, Steiner G, Uffelman K, Olivecrona T, Hamsten A. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1994;106:83-97.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683-9.

14. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
15. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C, National Heart Lung and Blood Institute, American Heart Association, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
16. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med*. 1996;2:800-3.
17. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87-91.
18. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature*. 1997;389:610-4.
19. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:847-50.
20. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:7265-70.
21. Hainault I, Nebout G, Turban S, Ardouin B, Ferre P, Quignard-Boulangé A. Adipose tissue-specific increase in angiotensinogen expression and secretion in the obese (fa/fa) Zucker rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282:E59-E66.
22. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13:84-9.
23. Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol*. 2002;440:213-21.
24. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura J. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:29-33.
25. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763-70.
26. Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, Jones S, Gibson WT, Trusell R, et al. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature*. 2001;414:34-5.
27. Unger RH. The physiology of cellular liporegulation. *Annu Rev Physiol* 2003; 65:333-47.
28. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki H, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114:1752-61.
29. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7:941-6.
30. Bajaj M, Suramornkul S, Piper P, Hardies LJ, Glass L, Cersimo E, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:200-6.
31. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1930-5.
32. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4542-8.
33. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:10045-8.
34. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest*. 1993;91:2546-51.
35. Roskams T, Roskams T, Yang SQ, Koteish A, Durnez A, De-Vos R et al. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Pathol*. 2003;163:1301-11.
36. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4963-71.
37. Patsch W, Esterbauer H, Foger B, Patsch JR. Postprandial lipemia and coronary risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2000;2:232-42.
38. Cardona F, Morcillo S, Garrido-Sanchez L, et al. Pro12Ala polymorphism of the PPAR gamma gene is associated with postprandial hypertriglyceridaemia in non E3/E3 patients with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. [en prensa].
39. Cardona F, Tinahones FJ. Relación de la hipertrigliceridemia postprandial con la resistencia a la insulina en pacientes con síndrome metabólico. *Endocrinol*. [en prensa].
40. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
41. Tinahones JF, Pérez-Lindón G, C-Soriguer FJ, Pareja A, Sanchez-Guijo P, Collantes E. Dietary alterations in plasma very low density lipoprotein levels modify renal excretion of urates in hyperuricemic-hypertriglyceridemic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1188-91.
42. Cardona F, Tinahones FJ, Collantes E, Escudero A, Garcia-Fuentes E, Soriguer FJ. The elevated prevalence of apolipoprotein E2 in patients with gout is associated with reduced renal excretion of urates. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:468-72.
43. Cardona F, Tinahones FJ, Collantes E, Escudero A, Garcia-Fuentes E, Soriguer FJ. Contribution of polymorphisms in the apolipoprotein AI- CIII-AIV cluster to hyperlipidaemia in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:85-8.
44. Zilversmit DB. A proposal linking atherogenesis to the interaction of endothelial lipoprotein lipase with triglyceride-rich lipoproteins. *Circ Res*. 1973;33:633-8.
45. Zilversmit DB. Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem*. 1995;41:153-8.
46. Kusterer K, Pohl T, Fortmeyer HP, Marz W, Scharnagl H, Oldenburg A et al. Chronic selective hypertriglyceridemia impairs endotheliumdependent vasodilatation in rats. *Cardiovasc Res J*. 1999;42:783-93.
47. De Koning EJ, Rabelink TJ. Endothelial function in the postprandial state. *Atheroscler Suppl*. 2002;3:11-6.
48. Gill JM, Caslake MJ, McAllister C, Tsofliu F, Ferrell WR, Packard CJ, et al. Effects of short-term detraining on postprandial metabolism, endothelial function, and inflammation in endurance-trained men: dissociation between changes in triglyceride metabolism and endothelial function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4328-35.
49. Gradek WQ, Harris MT, Yahia N, Davis WW, Le NA, Brown WV. Polyunsaturated fatty acids acutely suppress antibodies to malondialdehyde-modified lipoproteins in patients with vascular disease. *Am J Cardiol*. 2004;93:881-5.
50. Bowen PE, Borthakur G. Postprandial lipid oxidation and cardiovascular disease risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6:477-84.

51. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes*. 2004;53:701-10.
52. Moers A, Fenselau S, Schrezenmeir J. Chylomicrons induce E-selectin and VCAM-1 expression in endothelial cells. *Exp Clin Endocrinol Diab*. 1997;105 Suppl 2:35-7.
53. Lundman P, Tornvall P, Nilsson L, Pernow J. A triglyceride-rich fat emulsion and free fatty acids but not very low density lipoproteins impair endothelium-dependent vasorelaxation. *Atherosclerosis*. 2001;159:35-41.
54. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giuliano G, Molinari AM, Palisso G, et al. Postprandial endothelial function in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1145-50.
55. Bae JH, Bassenge E, Kim KB, Kim YN, Kim KS, Lee HJ, et al. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis*. 2001;155:517-23.
56. Anderson RA, Evans ML, Ellis GR, Graham J, Morris K, Jackson SK, et al. The relationships between post-prandial lipaemia, endothelial function and oxidative stress in healthy individuals and patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2001;154:475-83.
57. Saxena R, Madhu SV, Shukla R, Prabhu KM, Gambhir JK. Postprandial hypertriglyceridemia and oxidative stress in patients of type 2 diabetes mellitus with macrovascular complications. *Clin Chim Acta*. 2005;359:101-8.
58. Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinaemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis. *Atherosclerosis*. 1998;141:17-30.
59. Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Piconi L, Quagliaro L, et al. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation*. 2005;111:2518-24.
60. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation*. 2002;105:576-82.
61. Kylin E: Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka "mie-Hyperurika" miesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin*. 1923, 44:105-27.
62. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
63. Zavaroni I, Mazza S, Fantuzzi M, Dall'Aglio E, Bonora E, Delsignore R, et al. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia. *J Intern Med*. 1993;234:25-30.
64. Tinahones FJ, Collantes E, C-Soriguer FJ, Gonzalez-Ruiz A, Pineda M, Anon J, et al. Increased VLDL levels and diminished renal excretion of uric acid in hyperuricemic-hypertriglyceridemic patients. *Br J Rheumatol*. 1995;34:920-4.
65. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol*. 2004;16:589-606.
66. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002;106:221-6.
67. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38:365-71.
68. Waring WS, Convery A, Mishra V, Shenkin A, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105:425-30.
69. Benzie IF, Chung W, Tomlinson B. Simultaneous measurement of allantoin and urate in plasma: analytical evaluation and potential clinical application in oxidant:antioxidant balance studies. *Clin Chem*. 1999;45:901-4.
70. Ozguner F, Armagan A, Koyu A, Caliskan S, Koylu H. A novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester prevents shock wave-induced renal tubular oxidative stress. *Urol Res*. 2005;33:239-43.
71. Elmas O, Aslan M, Caglar S, Derin N, Agar A, Aliciguzel Y, et al. The prooxidant effect of sodium metabisulfite in rat liver and kidney. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2005;42:77-82.
72. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem*. 2005;51:931-8.
73. Parker L, Lamont DW, Unwin N, Pearce MS, Bennett SM, Dickinson HO, et al. A lifecourse study of risk for hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and obesity (the central metabolic syndrome) at age 49-51 years. *Diabet Med*. 2003;20:406-15.
74. Solati M, Ghanbarian A, Rahmani M, Sarbazi N, Allahverdian S, Azizi F. Cardiovascular risk factors in males with hypertriglyceremic waist (Tehran Lipid and Glucose Study). *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:706-9.
75. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000;102:179-84.