

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/321176498>

Relación de la hiperuricemia con las lipoproteínas de baja densidad, las pruebas de funcionamiento hepático y los marcadores de inflamación sistémica en pacientes con obesidad mórb...

Article in *Gaceta medica de Mexico* · November 2017

DOI: 10.24875/GMM.M17000006

CITATIONS

0

READS

69

3 authors, including:



Jose Israel Leon Pedroza
Hospital General de Mexico

6 PUBLICATIONS **42 CITATIONS**

[SEE PROFILE](#)



Antonio González-Chávez
Hospital General de Mexico

45 PUBLICATIONS **424 CITATIONS**

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Trabajos realizados en el marco de la mejoría de la calidad y el acceso a la atención a la salud [View project](#)



NAFLD obesity [View project](#)

Relación de la hiperuricemia con las lipoproteínas de baja densidad, las pruebas de funcionamiento hepático y los marcadores de inflamación sistémica en pacientes con obesidad mórbida

José Israel León-Pedroza¹, Galileo Escobedo² y Antonio González-Chávez¹

¹Departamento de Medicina Interna; ²Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: Examinar la relación de las concentraciones séricas de ácido úrico (AU) con parámetros de inflamación sistémica, de disfunción metabólica y antropométricos, y con pruebas de función hepática, en sujetos con obesidad mórbida. **Métodos:** Se examinaron los valores séricos de proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 10 (IL-10) en 49 mujeres y hombres con obesidad mórbida, estudiando la relación de estos marcadores con los valores de AU, así como con pruebas de funcionamiento hepático y parámetros antropométricos y metabólicos. En todos los sujetos del estudio se midieron diferentes parámetros metabólicos, como glucosa sérica, hemoglobina glucosilada, colesterol total, triglicéridos, colesterol ligado a lipoproteínas de alta y baja densidad (C-HDL y C-LDL), y parámetros de función hepática. **Resultados:** Al comparar sujetos con obesidad mórbida sin hiperuricemia con sujetos con obesidad mórbida con hiperuricemia se observó un incremento en los valores de bilirrubina total y gamma glutamil transpeptidasa (GGT), sugiriendo que la hiperuricemia se asocia con una alteración en el metabolismo hepático. Los valores de AU se correlacionaron estadísticamente con el C-LDL, la bilirrubina total, la albúmina, la GGT y la PCR, denotando que la hiperuricemia se asocia con un estado dislipidémico, de daño hepático y de elevación de marcadores proinflamatorios de fase aguda. Además, en un análisis de regresión lineal múltiple se encontró que las variables que explican mejor el comportamiento del AU en la población de estudio son la GGT y la IL-10. **Conclusión:** Estos resultados sugieren que el AU se encuentra en interdependencia con los valores de PCR y de IL-10, y podría estar relacionado con un estado temprano de daño hepático.

PALABRAS CLAVE: Hiperuricemia. Inflamación sistémica. Daño hepático. Obesidad mórbida. Proteína C reactiva.

Abstract

Objective: To examine the relationship of uric acid levels with parameters of systemic inflammation, metabolic dysfunction as well as anthropometric parameters and liver function tests in subjects with morbid obesity. **Methods:** C-reactive protein (CRP), tumour necrosis factor-alpha, and interleukin 10 (IL-10) were analyzed in 49 women and men with morbid obesity, relating these markers with uric acid, hepatic function tests, anthropometric and metabolic parameters. Metabolic parameters as serum glucose level, glycosylated hemoglobin, total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein and low density lipoprotein (c-LDL) as well as hepatic function parameters were measured in all subjects. **Results:** Comparing subjects with morbid obesity without hyperuricemia versus subjects with morbid obesity and hyperuricemia, an increase of total bilirubin values and gamma glutamil trans peptidase (GGT) was observed, suggesting hyperuricemia as associa-

Correspondencia:

Antonio González Chávez

Aguascalientes, 19-D

Col. Roma Sur, Del. Cuauhtémoc,

C.P. 06760, Ciudad de México, México

E-mail: antoniogonzalezchavez51@gmail.com

Fecha de recepción: 07-08-2017

Fecha de aceptación: 07-09-2017

DOI://dx.doi.org/10.24875/GMM.17000006

Gac Med Mex. 2017;153;Sup 2:S42-S50

Contents available at PubMed

www.anmm.org.mx

ted with alteration of hepatic metabolism. Serum uric acid levels were statistically correlated with c-LDL, total bilirubin, albumin, GGT and CRP suggesting hyperuricemia could be associated with a dyslipidemic state, hepatic damage and increase in acute pro-inflammatory phase markers. In addition, a multiple linear regression analysis revealed that GGT and IL-10 were better predictors of the behavior of uric acid in the study population. Conclusion: These results suggest an interdependent relationship among serum uric acid, CRP and IL-10 levels, which could be related to early hepatic damage.

KEY WORDS: Hyperuricemia. Systemic inflammation. Hepatic damage. Morbid obesity. C-reactive protein.

Introducción

El ácido úrico (AU) es el producto final del metabolismo de las purinas¹. Los valores de AU pueden incrementarse en respuesta tanto a factores ambientales como genéticos, conduciendo a hiperuricemia, que se define clínicamente como concentraciones séricas de AU mayores de 7 mg/dl en hombres o 6 mg/dl en mujeres².

Convencionalmente se ha asociado la hiperuricemia con el desarrollo de gota, tofos y nefrolitiasis. Sin embargo, existe evidencia emergente que la asocia con el desarrollo de obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), síndrome metabólico (SMet), enfermedad cardiovascular³⁻⁸ y, aunque aún controversial, con la generación de enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA)^{9,10}. Por esta razón, diversos grupos de investigación han postulado que los valores elevados de AU pueden contribuir directamente con la activación de la inflamación sistémica como trastorno desencadenador de enfermedades cardiovasculares y metabólicas¹¹⁻¹⁴.

Se ha demostrado que la inflamación sistémica tiene dos componentes principales, uno de ellos caracterizado por un incremento en los valores de factores proinflamatorios, tales como la proteína C reactiva (PCR) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)¹³⁻¹⁷, el otro dado por una reducción en los valores circulantes de mediadores con acción inmunorreguladora, como la interleucina 10 (IL-10)¹⁸. En este contexto, se ha demostrado que los pacientes con hiperuricemia asintomática tienen valores elevados de marcadores proinflamatorios, incluyendo IL-6, IL-1 beta e IL-18^{4,6}. Sin embargo, hasta la fecha se desconoce si el AU guarda la misma relación con marcadores proinflamatorios y antiinflamatorios en la población mexicana, y si esta relación está vinculada con otras alteraciones metabólicas, así como con un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial sistémica, DM2, SMet y EHGNA¹⁹⁻²⁴.

En este sentido, resultados todavía controversiales sugieren que, por cada incremento en una desviación estándar (DE) en los valores de AU, se incrementa en un 35% la prevalencia de SMet tanto en hombres como en mujeres^{2,6,7}. En modelos murinos, la administración de fármacos hipouricemiantes evita la hiperinsulinemia inducida por fructosa y la hipertensión en ratas obesas^{25,26}, lo que en conjunto podría sugerir que la elevación en los valores de AU es un factor de riesgo directo para desarrollar enfermedad cardiovascular, como infarto de miocardio y enfermedad vascular cerebral^{27,28}.

A pesar de la evidencia presentada anteriormente, todavía no hay información referente al papel del AU en el desarrollo de inflamación sistémica y de alteraciones cardiometabólicas en pacientes con obesidad mórbida, un grado de obesidad extrema que ha aumentado más de seis veces en los últimos 15 años en la población mexicana. Por esta razón, en este estudio se evaluaron los valores de AU en una cohorte de sujetos con obesidad mórbida, examinando la relación de este metabolito con parámetros de inflamación sistémica (PCR, TNF- α e IL-10) y disfunción metabólica (metabolismo de hidratos de carbono y lípidos), así como con parámetros antropométricos y pruebas de funcionamiento hepático.

Métodos

Sujetos

Se incluyeron 49 sujetos de ambos sexos de entre 18 y 65 años de edad con diagnóstico de obesidad mórbida (índice de masa corporal IMC \geq 40) que acudieron al servicio de medicina interna del Hospital General de México de febrero de 2011 a agosto de 2014. Se excluyeron del estudio aquellos individuos en los que se demostró consumo de alcohol mayor de 20 g/día o con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, trastornos autoinmunes o inflamatorios crónicos,

enfermedades infecciosas agudas o crónicas, cáncer o cualquier otro trastorno endocrinológico distinto a DM2. También se excluyeron pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana y para los virus de las hepatitis C y B, mujeres embarazadas o en lactancia, que recibieran cualquier tipo de terapia antiinflamatoria y que no tenían al momento del estudio un tiempo de ayuno entre 8 y 12 horas. Todos los sujetos reclutados recibieron una evaluación médica completa, incluyendo historia clínica y examen físico por un médico. Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado. El protocolo de investigación y el consentimiento informado fueron aprobados previamente por los Comités de Ética e Investigación del Hospital General de México, lo que garantiza que este estudio se condujo en estricto apego a los principios descritos en la declaración de Helsinki.

Parámetros antropométricos

Se registraron factores demográficos incluyendo edad y sexo. Los datos antropométricos fueron obtenidos por el mismo investigador y se obtuvo el IMC dividiendo el peso por la talla al cuadrado (kg/m^2). La circunferencia de la cintura se obtuvo midiendo el punto medio entre el borde inferior de la costilla inferior y la cresta iliaca, usando una cinta métrica convencional graduada en centímetros. El índice cintura-cadera se obtuvo del cociente entre el perímetro de la cintura y el perímetro de la cadera en centímetros.

Parámetros metabólicos y de funcionamiento hepático

Se obtuvo una muestra sanguínea de cada participante después de un tiempo de ayuno de toda una noche y se colectó en tubos libres de pirógenos (Vacutainer™, BD Diagnostics, NJ, USA) a temperatura ambiente. Posteriormente, los tubos fueron centrifugados a $1000 \text{ g}/4 \text{ }^\circ\text{C}$ por 30 minutos y el suero obtenido se almacenó a $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ en varias alícuotas hasta su uso. Se midió la glucosa en ayuno mediante el ensayo de glucosa-oxidasa siguiendo las instrucciones del fabricante (Megazyme International, Ireland). La hemoglobina glucosilada (HbA1c) fue determinada por cromatografía de acuerdo con las instrucciones del fabricante (D-10 System, BioRad, USA). Se realizó quimioluminiscencia para la medición del colesterol total (CT), el colesterol en lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), el colesterol en lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y los triglicéridos (TG), siguiendo las instrucciones del

fabricante (E170 Modular Immunoassay Analyzer, Roche Diagnostics, Germany). Las pruebas de función hepática incluyeron bilirrubina total, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina, gammaglutamil transpeptidasa (GGT) y albúmina sérica, y fueron determinadas por ensayo enzimático acorde con las instrucciones del fabricante (Megazyme International, Ireland). Las mediciones de presión arterial se realizaron usando un monitor de presión arterial automático digital (OMRON Healthcare, Germany).

Parámetros inflamatorios

Los valores séricos de PCR, TNF- α e IL-10 se determinaron individualmente por triplicado en ensayos de ELISA, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (PeproTech, México).

Diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica

El diagnóstico de EHGNA se realizó mediante imágenes de ecografía abdominal usando un transductor convexo de multifrecuencia en escala de grises. La gravedad de la EHGNA fue categorizada por dos médicos radiólogos de manera independiente, de acuerdo con criterios previamente publicados¹⁸, como sigue:

- EHGNA leve: aumento difuso mínimo de la ecogenicidad del parénquima hepático con visualización normal del diafragma y de las paredes de los vasos intrahepáticos.
- EHGNA moderada: aumento difuso moderado de la ecogenicidad del parénquima hepático con visualización normal del diafragma y de las paredes de los vasos intrahepáticos.
- EHGNA grave: incremento significativo de la ecogenicidad del parénquima hepático con pobre visualización del diafragma y de las paredes de los vasos intrahepáticos y segmentos posteriores del lóbulo derecho, posiblemente acompañada por un incremento en el volumen hepático.

Determinación del síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial

El diagnóstico de SMet se realizó de acuerdo con los criterios del National Cholesterol Education Programs' Adult Treatment Panel III (ATP III), cuando se

cumplieron tres de los siguientes: obesidad central definida como circunferencia de la cintura mayor de 90 cm en hombres o de 80 cm en mujeres (puntos de corte recomendados para población hispanoamericana²⁰), hipertrigliceridemia (valores de TG séricos > 150 mg/dl), disminución del C-HDL < 40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres, presión arterial sistémica > 130/85 mmHg e hiperglucemia (glucosa plasmática en ayuno > 100 mg/dl). Se diagnosticó DM2 cuando los pacientes tuvieron glucosa > 200 mg/dl a los 120 minutos de una prueba de tolerancia a una carga oral de 75 g de glucosa. Se diagnosticó hipertensión arterial sistémica cuando los pacientes tuvieron presión arterial sistólica \geq 140 o diastólica \geq 90 mmHg en reposo. Se consideró el diagnóstico de hiperuricemia con concentraciones séricas de AU mayores de 7 mg/dl en hombres o 6 mg/dl en mujeres.

Análisis estadístico

Los datos de AU, IMC, circunferencia de cintura, coeficiente cintura-cadera, glucosa plasmática en ayuno, CT, C-LDL, C-HDL, TG, bilirrubina total, ALT, AST, GGT, albúmina, PCR, TNF- α e IL-10 se expresan como la media y la DE. Se determinó la distribución de los datos por la prueba de Shapiro-Wilk. Se analizó la asociación entre el AU y el TNF- α , la IL-10, la PCR y los parámetros hepáticos, antropométricos y metabólicos a través del coeficiente de correlación de Pearson. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos fueron realizados usando el *software* GraphPad Prism versión 7.0. El análisis multivariado se realizó con el *software* SPSS v.23 (IBM 2015).

Resultados

La prevalencia global de hiperuricemia en la población de estudio fue del 44.9% (22/49). En los hombres este valor fue del 62.5% (5/8), mientras que en las mujeres fue del 41.5% (17/41). De acuerdo con los criterios de la ATP III, la prevalencia de SMet global fue del 69.4% (34/49), mientras que en sujetos normouricémicos este valor fue del 63.0% (17/27) y en los sujetos con hiperuricemia fue del 77.3% (17/22) ($p = 0.358$). Todos los pacientes tenían obesidad abdominal, siendo el valor promedio de la circunferencia de la cintura en aquellos sin hiperuricemia de 127.8 cm (DE: 18.2) y en aquellos con hiperuricemia de 131.4 cm (DE: 19.8) ($p = 0.531$). Los factores de riesgo asociados con SMet fueron la

disminución del C-HDL (90%) (45/49), la hipertrigliceridemia (50%) (24/49), la elevación de la presión arterial (50%) (24/49) y la hiperglucemia (30%) (15/49). Estos y otros valores de variables metabólicas e inflamatorias de la población estudiada se muestran en la tabla 1.

Los sujetos que cumplieron criterios ATP-III para SMet tenían mayor edad (37.3 ± 9.1 vs. 27.7 ± 7.8 ; $p = 0.001$), así como valores más altos de PCR (4.9 ± 2.0 vs. 3.8 ± 1.3 ; $p = 0.028$) y de TNF- α (39.1 ± 10.5 vs. 29.4 ± 11.0 ; $p = 0.005$), así como valores más bajos de IL-10 (61.3 ± 13.9 vs. 74.2 ± 18.5 ; $p = 0.01$). De manera interesante, el AU tuvo una tendencia no significativa a ser mayor en los pacientes con SMet (5.6 ± 1.6 vs. 6.2 ± 1.3 ; $p = 0.158$) y esteatosis hepática (Fig. 1).

Por otro lado, los valores séricos de AU correlacionaron de manera significativa con los valores séricos de C-LDL ($R = 0.302$; $p = 0.037$), bilirrubina ($R = 0.360$; $p = 0.013$), GGT ($R = 0.360$; $p = 0.018$), albúmina ($R = 0.387$; $p = 0.009$) e índice cintura/cadera ($R = 0.378$; $p = 0.010$) (Tabla 2).

En el caso de los parámetros de inflamación sistémica, los valores de AU mostraron una correlación positiva y significativa con los valores séricos de PCR (Fig. 2). Además, en todos los casos, los valores de PCR y TNF- α mostraron una asociación positiva, mientras que la correlación entre los valores de PCR y TNF- α mostraron una asociación negativa con las concentraciones séricas de IL-10 (Fig. 2).

En la tabla 3 se muestran los resultados de una regresión lineal multivariada evaluando los valores de AU ajustados por sexo y por presencia de SMet (ATP-III). Nuestros resultados muestran que las variables que mejor explican la varianza del AU fueron GGT e IL-10 ($R = 0.734$; $R^2 = 0.539$; $p = 0.001$) (Tabla 3). Los sujetos que tienen cualquier grado de esteatosis hepática por ultrasonido tienen mayor prevalencia de SMet (82.4 vs. 53.3%; $p = 0.04$). Se observó también una tendencia no significativa a una mayor prevalencia de hipertensión (88.9 vs. 63.3%; $p = 0.05$) y mayores valores de HbA1c (5.4 ± 1.6 vs. 4.5 ± 1.2 ; $p = 0.09$).

Discusión

Recientemente, nuevas evidencias han demostrado que no todos los sujetos obesos tienen el mismo riesgo de desarrollar SMet y otras enfermedades, como son DM2, hipertensión arterial, esteatosis hepática u otra comorbilidad²⁹⁻³². Según los conocimientos actuales, el

Tabla 1. Variables demográficas, metabólicas e inflamatorias de la población estudiada, de acuerdo con la presencia o no de hiperuricemia (AU \geq 6 mg/dl en mujeres o AU \geq 7 mg/dl en hombres)

	Global n = 49	Sin hiperuricemia n = 27	Con hiperuricemia n = 22	p
Edad, años	34.3 (9.7)	35.5 (8.8)	33.0 (10.8)	0.371
Hombres, n (%)	8 (16.3)	3 (11.1)	5 (22.7)	0.440
Mujeres, n (%)	41 (83.7)	24 (88.9)	17 (77.3)	
Prevalencia de diabetes, n (%)	6 (12.2)	5 (18.5)	1 (4.5)	0.204
Prevalencia de hipertensión, n (%)	18 (36.7)	11 (40.7)	7 (31.8)	0.555
Prevalencia de SMet, n (%)	34 (69.4)	17 (63.0)	17 (77.3)	0.358
Criterios diagnósticos de síndrome metabólico, n (%)				
Perímetro de cintura > 102 o > 88 cm	49 (100)	27 (100)	22 (100)	1.000
Triglicéridos \geq 150 mg/dl	24 (49.0)	13 (48.2)	11 (50.0)	
HDL < 40 o < 50 mg/dl	45 (92.0)	24 (89.0)	21 (95.5)	
Presión arterial sistólica \geq 130 y/o diastólica \geq 85 mmHg	24 (49.0)	13 (48.1)	11 (50.0)	
Glucosa \geq 110 mg/dl	15 (30.6)	8 (29.6)	7 (31.8)	
Estatura, m	1.62 (0.09)	1.62 (0.08)	1.61 (0.10)	0.563
Peso, kg	119.5 (22.5)	119.6 (23.7)	119.3 (21.4)	0.962
IMC, kg/m ²	46.0 (8.6)	45.8 (8.1)	46.3 (9.3)	0.824
Cintura, cm	129.3 (18.8)	127.8 (18.2)	131.4 (19.8)	0.531
Cadera, cm	137.8 (16.3)	139.0 (16.4)	136.4 (16.4)	0.602
Relación cintura-cadera	0.94 (0.09)	0.92 (0.07)	0.96 (0.10)	0.083
Presión arterial sistólica, mmHg	124.4 (14.9)	124.1 (13.3)	124.8 (16.9)	0.876
Presión arterial diastólica, mmHg	81.9 (9.6)	80.7 (8.1)	83.2 (11.1)	0.398
Esteatosis hepática por USG, n (%)				
Ausente	13 (27.1)	9 (33.3)	4 (19.0)	0.192
Leve	20 (41.7)	8 (29.6)	12 (57.1)	
Moderada	13 (27.1)	8 (29.6)	5 (23.8)	
Grave	2 (4.2)	2 (7.4)	0 (0)	
Glucosa, mg/dl	103.7 (28.4)	107.6 (36.5)	99 (12.3)	0.264
HbA1c, %	5.2 (1.5)	5.1 (1.7)	5.3 (1.4)	0.653
Ácido úrico, mg/dl	6.1 (1.4)	5.1 (0.9)	7.2 (1.0)	<0.001
Colesterol, mg/dl	183.5 (32.3)	179.7 (29.8)	188.1 (35.2)	0.374
Triglicéridos, mg/dl	180.3 (85.1)	177.6 (82.1)	183.7 (90.4)	0.805
C-HDL, mg/dl	37.8 (8.1)	37.8 (8.9)	37.8 (7.3)	0.978
C-LDL, mg/dl	112.9 (31.3)	105.2 (29.1)	122.0 (32.0)	0.062
Bilirrubina, mg/dl	0.67 (0.31)	0.59 (0.23)	0.78 (0.37)	0.033
AST, U/l	33.9 (24.8)	29.7 (19.8)	39.6 (29.9)	0.208
ALT, U/l	43.6 (43.1)	36.8 (41.5)	52.7 (44.6)	0.215
GGT, U/l	33.4 (19.9)	28.1 (16.5)	41.5 (22.5)	0.030
FA, U/l	75.1 (22.9)	74.1 (20.8)	76.7 (26.6)	0.717
Albumina, g/dl	3.9 (0.3)	3.8 (0.3)	4.0 (0.3)	0.135
PCR, mg/l	4.6 (1.9)	4.5 (2.0)	4.7 (1.9)	0.659
TNF- α , pg/ml	36.1 (11.4)	36.3 (13.0)	35.9 (9.5)	0.925
IL-10, pg/ml	65.3 (16.4)	62.8 (16.4)	68.2 (16.2)	0.257

Los resultados son presentados como el valor promedio \pm desvío estándar. Las diferencias fueron consideradas significativas cuando $p \leq 0.05$.

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; C-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva; USG: ultrasonografía; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; IL-10, interleucina 10; SMet: síndrome metabólico.

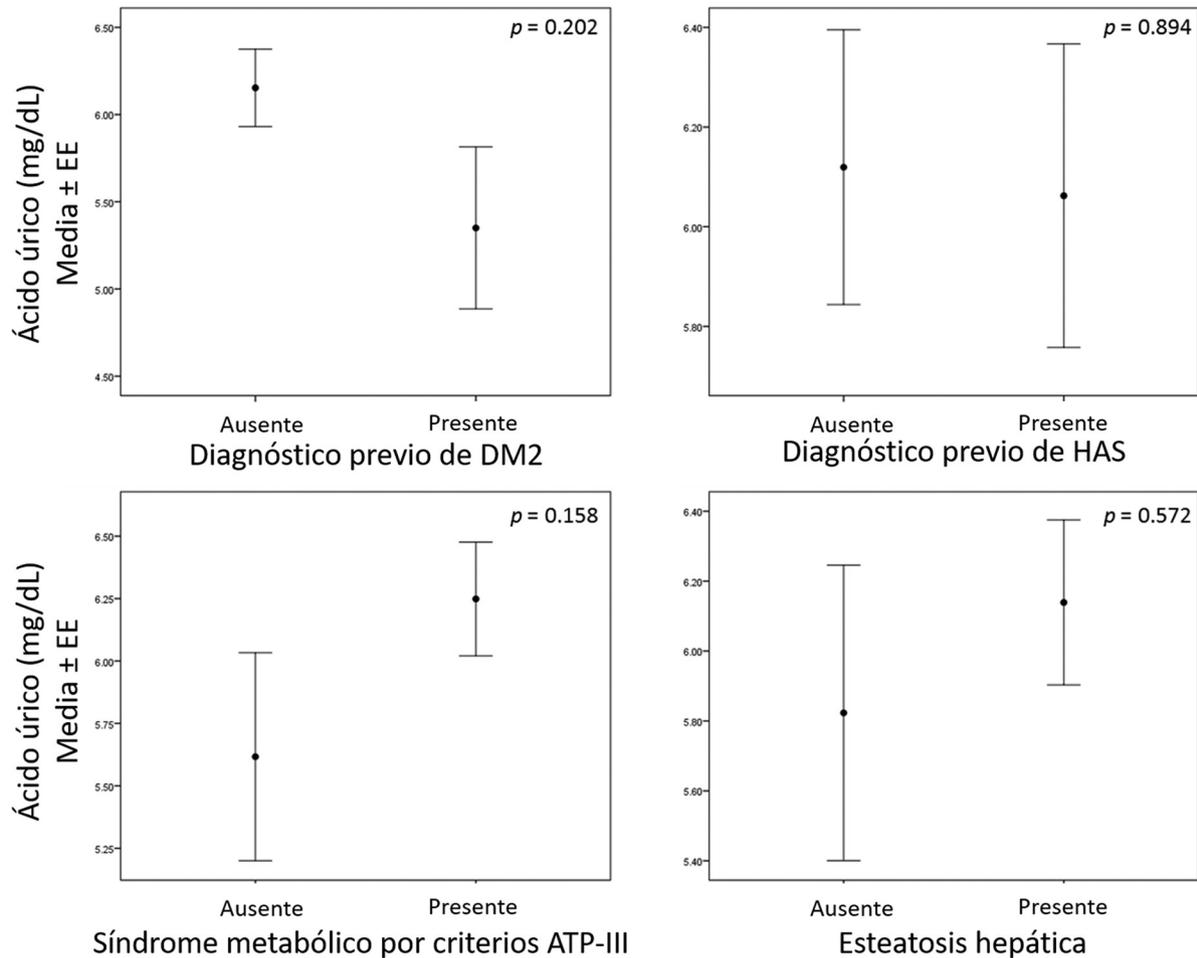


Figura 1. Concentraciones séricas de ácido úrico (AU) en la población de estudio en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial sistémica (HAS), síndrome metabólico (SMet) y esteatosis hepática por ultrasonografía. Los datos son presentados como el valor promedio \pm el error estándar (EE). Las diferencias fueron consideradas significativas cuando $p \leq 0.05$.

riesgo de desarrollar estas enfermedades y alteraciones cardiometabólicas se incrementa por la presencia de un estado de inflamación sistémica¹¹⁻¹⁴.

Se conoce que este estado crónico de inflamación sistémica se caracteriza por un incremento de los marcadores proinflamatorios y una reducción de los valores de citocinas circulantes con acción inmunomoduladora, como la IL-10. Este desbalance de citocinas puede ser desencadenado por los diferentes metabolitos que se generan en la obesidad asociada al SMet, a través de su unión a receptores de reconocimiento de patrón (PRR, *pattern recognition receptors*). Es decir, las alteraciones en el metabolismo producidas por la obesidad, la hiperglucemia, la dislipidemia y la hiperuricemia generan diferentes moléculas que pueden actuar como patrones moleculares asociados a daño (DAMP, *damage-associated molecular pattern*). Desde hace algún tiempo se sabe que los ácidos grasos saturados actúan como DAMP,

sobre todo el ácido palmítico, y por lo tanto son capaces de generar una respuesta inflamatoria sistémica a través de la activación de los receptores tipo Toll (TLR, *toll-like receptor*, que forman parte del grupo de los PRR), lo que a su vez conduce al desencadenamiento de una cascada de señalización intracelular que culmina con la activación del factor nuclear kappa-B (NF- κ B), el cual dirige la transcripción de genes que codifican para citocinas inflamatorias, tales como el TNF- α y la IL-6¹². Posiblemente, los valores elevados de AU podrían inducir la respuesta inflamatoria a través de un mecanismo similar, regulando la producción de mediadores inflamatorios y la activación de macrófagos M1. En este sentido, se ha descrito que el incremento del AU intracelular favorece la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, lo cual lleva a un incremento subsecuente en las concentraciones extracelulares de TNF- α . Este fenómeno se ha observado en los adipocitos³³⁻⁴⁰,

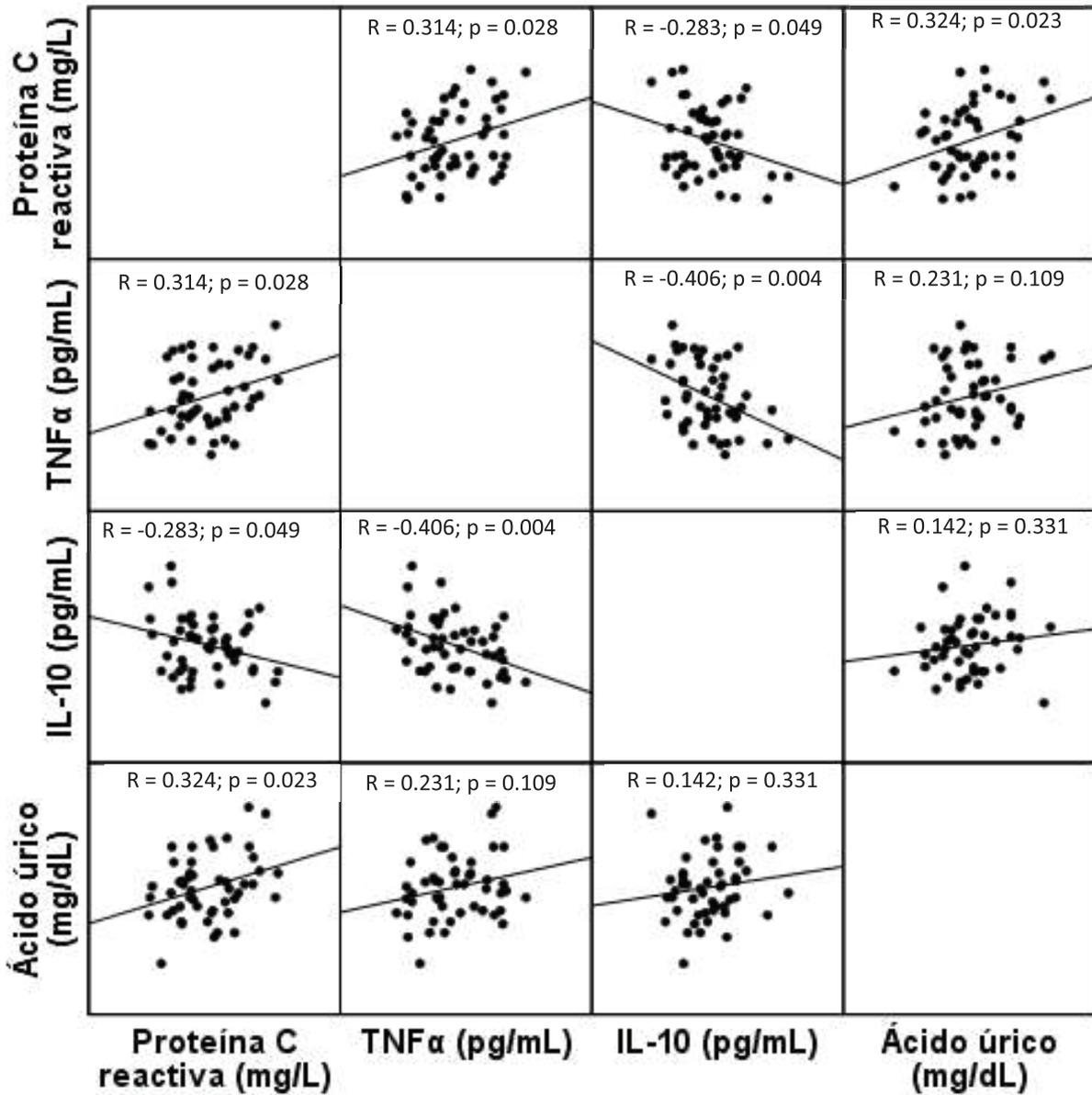


Figura 2. Coeficientes de correlación de Pearson al evaluar la asociación entre los valores de ácido úrico (AU) con proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interleucina 10 (IL-10). Además, se estudia la relación entre los parámetros proinflamatorios y anti-inflamatorios. Los coeficientes (R) y el valor de p fueron calculados mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Las diferencias fueron consideradas significativas cuando $p \leq 0.05$.

pero es posible que otras células dependientes de la acción de la insulina puedan ser afectadas por una vía similar, abriendo la incógnita de si el AU es capaz de ocasionar de manera directa una respuesta inflamatoria en el hígado, con el concomitante daño en este órgano. Nuestros resultados muestran una fuerte asociación entre el AU y los valores de GGT, lo cual refuerza esta hipótesis; sin embargo, es necesario realizar estudios de intervención para conocer con mayor profundidad el papel del AU sobre el metabolismo hepático.

Por otro lado, se ha descrito que la leptina incrementa los niveles de AU⁴¹, teniendo relevancia ya que en los sujetos con obesidad mórbida se ha descrito la presencia de hiperleptinemia, aunque no se ha precisado el mecanismo por el cual esto acontece⁴².

El AU mostró una tendencia no significativa a ser mayor en los sujetos que además tenían SMet, y a su vez estos pacientes con obesidad mórbida mostraron los valores más altos de PCR y TNF-α, y más bajos de IL-10. Además, el AU mostró una correlación

Tabla 2. Correlaciones de los valores de ácido úrico con variables metabólicas, antropométricas y de funcionamiento hepático

Variable	R	p
Edad, años	-0.191	0.189
Glucosa, mg/dl	-0.122	0.404
HbA1c, %	0.115	0.464
Colesterol total, mg/dl	0.178	0.225
Triglicéridos, mg/dl	0.124	0.397
C-HDL, mg/dl	-0.203	0.166
C-LDL, mg/dl	0.302*	0.037
Bilirrubina, mg/dl	0.360*	0.013
AST, U/l	0.143	0.339
ALT, U/l	0.225	0.128
GGT, U/l	0.360*	0.018
FA, U/l	-0.032	0.836
Albumina, g/dl	0.387*	0.009
Peso, kg	0.113	0.438
Talla, m	0.188	0.211
IMC, kg/m ²	0.009	0.951
Circunferencia de cintura, cm	0.177	0.239
Circunferencia de cadera, cm	-0.069	0.647
Índice cintura-cadera	0.378*	0.010
Presión arterial sistólica, mmHg	0.162	0.295
Presión arterial diastólica, mmHg	0.231	0.137

Las diferencias fueron consideradas significativas cuando $p \leq 0.05$.

*Coeficientes de correlación con significancia estadística.

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa;

C-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad;

C-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; FA: fosfatasa

alcalina; GGT: gammaglutamil transpeptidasa; HbA1c: hemoglobina glucosilada;

IMC: índice de masa corporal.

positiva y significativa con las concentraciones séricas de PCR, y en todos los casos los valores de PCR y TNF- α mostraron una asociación positiva, mientras que los valores de PCR y TNF- α mostraron una asociación negativa con las concentraciones séricas de IL-10. Estos resultados sugieren que, en pacientes mexicanos con obesidad mórbida y SMet, se encuentra presente un estado de inflamación sistémica, mismo que tiene un componente proinflamatorio dado por el AU, la PCR y el TNF- α , y un componente inhibitorio de la respuesta antiinflamatoria, dado por una disminución en los valores de IL-10.

En estos pacientes también se observó que el AU mostró una tendencia no significativa a ser mayor en los que tenían esteatosis hepática, encontrándose una correlación significativa entre el AU y los valores de bilirrubina total, albumina y GGT. Tomando en cuenta

Tabla 3. Regresión lineal multivariada mostrando las variables que explican mejor el comportamiento del ácido úrico, ajustado por sexo y por presencia de síndrome metabólico (ATP-III)

	Beta	p
Bilirrubina (mg/dl)	0.075	0.612
GGT (U/l)	0.286	0.036*
PCR (mg/l)	0.068	0.653
TNF- α (pg/ml)	0.239	0.132
IL-10 (pg/ml)	0.367	0.018*
Albumina (g/dl)	0.132	0.326

Los coeficientes beta y el valor de p fueron calculados mediante el análisis de regresión lineal múltiple. Las diferencias fueron consideradas significativas cuando $p \leq 0.05$.

*Coeficientes con significancia estadística.

GGT: gammaglutamil transpeptidasa; IL-10: interleucina 10; PCR: proteína C reactiva;

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

la correlación entre el AU y la PCR, estos resultados sugieren que la hiperuricemia podría favorecer el daño hepático a través de incrementar el proceso inflamatorio sistémico y local. Por otro lado, los análisis de regresión lineal múltiple, que toman en cuenta un gran número de variables al mismo tiempo y la asociación entre estas, mostraron que los valores de AU se deben principalmente a un aumento en la GGT y una disminución en la IL-10. Una vez más, estos datos denotan la interrelación de la hiperuricemia y un estado de inflamación sistémica y de daño hepático. De esta manera, la PCR, la IL-10 y la hiperuricemia podrían ser indicadores de daño hepático en sujetos con obesidad mórbida, y por lo tanto deben ser estudiados de manera intencionada para descartar esta posibilidad diagnóstica, así como el progreso hacia esteatohepatitis en aquellos pacientes en quienes se confirme la presencia de EHGNA.

Se ha precisado que los pacientes con obesidad mórbida y esteatosis hepática tienen un riesgo cardiovascular incrementado. En nuestro estudio, aunque no se demostró ninguna asociación entre los valores de AU y la presencia de hipertensión arterial, sí se encontró una correlación positiva entre el AU y los valores de C-LDL y de PCR. Según estudios previos, es bien sabido que tanto el C-LDL como la PCR son claros factores de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, el incremento en la oxidación del C-LDL está directamente relacionado con el desarrollo de placas ateromatosas en pacientes con SMet. Por otro lado, valores elevados de PCR se han asociado con un mayor daño endotelial y estrés oxidativo en el tejido endotelial vascular. Nuestros resultados demuestran una asociación significativa entre los valores de AU y las concentraciones de C-LDL y PCR en sujetos con obesidad mórbida. Por lo

tanto, es plausible suponer que, ante una elevación en el AU, los marcadores de aterosclerosis, daño endotelial y estrés oxidativo también pueden elevarse. Sin embargo, es necesario estudiar estos marcadores de daño en estudios clínicos prospectivos con la finalidad de diseñar estrategias terapéuticas y de prevención encaminadas a disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad mórbida.

Conclusiones

La hiperuricemia asintomática se ubica como un nuevo factor de riesgo en los pacientes con obesidad mórbida, pues podría favorecer el daño hepático mediante la activación de una respuesta inflamatoria. Es necesario realizar estudios adicionales para entender con mayor profundidad la relación entre el AU y los marcadores de inflamación sistémica y daño hepático en pacientes mexicanos con obesidad mórbida. En un futuro, estos resultados podrían reforzar la noción de que, dentro del tratamiento integral del paciente con obesidad mórbida y alteración de los parámetros descritos, la hiperuricemia asintomática debe ser un objetivo terapéutico primario.

Bibliografía

- Billiet L, Doaty S, Katz JD, et al. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatology*. 2014; Article ID 852954: 7 pages. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/852954>.
- Choi HK, Ford LES, Li C. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;57:109-15.
- Xu J, Peng H, Ma Q, et al. Associations of non-high density lipoprotein cholesterol and traditional blood lipid profiles with hyperuricemia among middle-aged and elderly Chinese people: a community-based cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2014;13:117.
- Cruz-Domínguez MP, Montes Cortés DH, Zárate A, et al. Relationship of ghrelin, acid uric and proinflammatory adipocytokines in different degrees of obesity or diabetes. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:1435-41.
- Gagliardi ACM, Miname MH, Santos RD. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2009;202:11-7.
- Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007;120:442-7.
- Lippi G, Montagnana M, Franchini M, et al. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2008;392:1-7.
- Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke (The Rotterdam Study). *Stroke*. 2006;37:1503-7.
- Cirota JC, McFann K, Targher G, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: liver ultrasound data from National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*. 2013;62:392-9.
- Xie Y, Wang M, Zhang Y, et al. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic Chinese men. *PLOS One*. 2013;8:e67152.
- González-Chávez A, Elizondo-Argueta S, Gutierrez-Reyes G, et al. Pathophysiological implications between chronic inflammation and the development of diabetes and obesity. *Cir Cir*. 2011;79:190-7.
- León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice. *Cir Cir*. 2015;83:543-51.
- Suarez Álvarez K, Solís-Lozano L, León-Cabrera S, et al. Serum IL-2 is increased in Mexican obese subjects and associated with low grade inflammation and obesity-related parameters. *Hindawi, Mediators of Inflammation*. 2013(2013); article ID 967067: 8 pages. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2013/967067>
- Barbarroja N, López-Pedraza R, Mayas MD, et al. The obese healthy paradox: is inflammation the answer? *Biochem J*. 2010;430:141-9.
- DeMarco VG, Johnson MS, Whaley-Conell AT, et al. Cytokine abnormalities in the etiology of the cardiometabolic syndrome. *Curr Hypertension Rep*. 2010;12:93-8.
- Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome. Insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2006;46:1978-85.
- Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105:141-50.
- Mohamed AA, El Gohary KK, El Mashad GM, et al. Interleukin 10, thyroid status and ferritin are non invasive prognostic biomarkers for diagnosis of fatty liver disease in children. *Journal of International Research in Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2016;8:85-93. Disponible en: <http://www.ikpress.org/abstract/5123>
- Paredes-Turrubiate G, González-Chávez A, Pérez-Tamayo R, et al. Severity of non-alcoholic fatty liver disease is associated with high systemic levels of tumor necrosis factor alpha and low serum interleukin 10 in morbidly obese patients. *Clin Exp Med*. 2016;16:193-202.
- Cintra DE, Pauli JR, Araujo EP, et al. Interleukin-10 is a protective factor against diet-induced insulin resistance in liver. *J Hepatol*. 2008;48:628-37.
- Gotoh K, Inoue M, Shiraiishi K, et al. Spleen-derived interleukin-10 down-regulates the severity of high-fat diet-induced non-alcoholic fatty pancreas disease. *PLOS One*. 2012;7:e53154.
- Rabelo F, Oliveira CP, Faintuch J, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in steatosis and steatohepatitis. *Obes Surg*. 2010;20:906-12.
- Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:170-81.
- Zahrán WE, Salah El-Dien KA, Kamel PG, et al. Efficacy of tumor necrosis factor and interleukin-10 analysis in the follow-up of nonalcoholic fatty liver disease progression. *Indian J Clin Biochem*. 2013;28:141-6.
- Ferrera LA, Wang H, Umans JG, et al. Serum uric acid does not predict incident metabolic syndrome in a population with high prevalence of obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:1360-4.
- Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, et al. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol*. 2013;59:583-94.
- Fabbri E, Serafini M, Baric IC, et al. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes*. 2014;63:976-81.
- Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359:1811-21.
- Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, et al. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events. *Diabetes Care*. 2005;28:882-7.
- Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med*. 2007;120(Suppl 1):S12-8.
- Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-7.
- McKeigue PM. Metabolic consequences of obesity and body fat pattern: lessons from migrant studies. *Ciba Found Symp*. 1996;201:54-64.
- Tamba S, Nishizawa H, Funahashi T, et al. Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in Japanese men. *Intern Med*. 2008;47:1175-80.
- Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005;35:53-62.
- Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to over production of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998;47(8):929-33.
- León-Cabrera S, Arana-Lechuga Y, Esqueda-León E, et al. Reduced systemic levels of IL-10 are associated with severity of obstructive sleep apnea and insulin resistance in morbidly obese humans. *Hindawi, Mediators of Inflammation*. 2015; Article ID 493409, 9 pages. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2015/493409/abs>
- Zavaroni I, Mazza S, Fantuzzi M, et al. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia. *J Intern Med*. 1993;234:25-30.
- Baldwin W, McRae S, Marek G, et al. Hiperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001;60:1258-69.
- Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*. 2003;41:1287-93.
- Fruehwald-Schultes B, Peters A, Kern W, et al. Serum leptin is associated with serum uric acid concentrations in humans. *Metabolism*. 1999;48:677-80.
- León-Cabrera S, Solís-Lozano L, Suárez-Alvarez K, et al. Hyperleptinemia is associated with parameters of low-grade systemic inflammation and metabolic dysfunction in obese human beings. *Front Integr Neurosci*. 2013;7:62.