

Ácido úrico: antioxidante o factor de riesgo cardiovascular. Dos caras de una misma moneda

Uric acid: antioxidant and cardiovascular risk factor.
Two sides of the same coin

Ruiz Gabriel^{1b}, Souki Aida^{1a}, Martínez Sandra^{1b}, Cano Climaco^{1b}, Vargas María Eugenia^{1a}, García Marianela^{2a}.

¹Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr Felix Gómez", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

²Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

^a Magister.

^b Doctor

Recibido: 20/01/2012

Aceptado: 23/03/2012

RESUMEN

El Ácido Úrico (AU) en humanos y en los grandes simios, constituye el producto final del catabolismo de las purinas, sin embargo, en otros mamíferos es degradado hasta alantoina por la uricasa, una enzima presente principalmente en el hígado. El gen de la uricasa sufrió una mutación silenciosa durante la evolución de los homínidos y la consecuencia de su inactivación son los niveles elevados de AU encontrados en humanos, comparados con el de otros mamíferos. Se ha propuesto que los elevados niveles séricos de AU, podrían ser un avance selectivo en la evolución de los homínidos debido a sus efectos antioxidantes. Por otra parte, la hiperuricemia se ha asociado con múltiples patologías en humanos y apunta a que los efectos perjudiciales observados, son debido a estas altas concentraciones. El AU es reconocido como un potente antioxidante capaz de eliminar el oxígeno singlete, radicales libres de oxígeno y peroxinitrito, así como también quelar metales de transición. Estudios realizados han demostrado que dependiendo del microambiente, el AU podría actuar como pro-oxidante. Por tal razón, nos propusimos revisar información sobre su papel como anti o pro-oxidante.

Palabras clave: Ácido Úrico, oxidación, pro-oxidación, radicales libres.

INTRODUCCIÓN

El ácido úrico (AU) es el producto final del metabolismo de las bases nitrogenadas púricas en el cuerpo humano.^{1,2} En la mayoría de los animales, el AU es degradado por la enzima hepática urato oxidasa (uricasa) para generar alantoina, la cual es excretada libremente en la orina¹. Según algunos estudios evolutivos, la capacidad de degradar el AU por el ser humano y algunos primates se perdió entre 5 y 23 millones de años atrás, en el período Miocénico, debido a que el gen de la uricasa fue mutado,³ razón por la cual, la concentración del AU es cuatro veces más elevada en

ABSTRACT

Uric Acid (UA) in humans and the great apes, is the end product of purine catabolism, however in other mammals, it is further degraded into allantoin by uricase, an enzyme that is mostly found in the liver. The gene encoding uricase underwent mutational silencing during hominid evolution. The consequence of uricase inactivation is the appearance of UA levels that are much higher in humans in comparison to other mammals. It has been proposed that higher serum levels of UA may be of selective advantage in the evolution of hominids because of its antioxidant effects. On the other hand, hyperuricemia is associated with multiple diseases in humans and points to the deleterious effects of high concentrations of UA. UA was recognized to be a powerful antioxidant that scavenges singlet oxygen, oxygen radicals, and peroxynitrite and chelates transition metals. Nevertheless studies have demonstrated that depending on its chemical microenvironment, UA may also be pro-oxidant. For that motive, we purpose to review information on the role of UA as anti or pro-oxidant.

Key words: Uric Acid, antioxidant, pro-oxidant, free radicals

el ser humano^{1,4} al compararla con la de otros animales. La incapacidad de degradar el AU, aunado a un eficiente sistema de reabsorción renal, lleva a considerar que existen otras posibles funciones para este compuesto, entre ellas: neuroestimulador y neuroprotector, regulador de la función del sistema inmune; mantenimiento de la presión arterial en situaciones de estrés nutritivo y antioxidante.²

Su distribución en el organismo es ubicua, por lo cual, está presente tanto dentro de las células como en la mayoría de los fluidos corporales. Si bien, por muchos años, el AU ha sido usado en la práctica clínica como marcador

de diversas alteraciones metabólicas, hasta hace poco fueron consideradas sus propiedades antioxidantes.⁵ Su concentración plasmática es 10 veces mayor en comparación con otros antioxidantes tales como: la Vitamina C y la Vitamina E, lo cual le confiere mayor capacidad frente a otras sustancias.^{5,6} El AU es el antioxidante no enzimático más importante del cuerpo humano,⁷ con un espectro de acción amplio, siendo capaz de atrapar radicales libres, y quelar iones metálicos tales como el hierro y el cobre, inhibir el daño producido por el peroxinitrito y actuar como un elemento oxidable capaz de aceptar electrones.

De igual manera, es importante destacar la relación entre la elevada concentración sérica de ácido úrico y la progresión de enfermedad cardiovascular la cual ha sido reportada durante los últimos años, así como el aumento de los niveles de ácido úrico en pacientes con enfermedad arterial coronaria en comparación con pacientes sanos.⁸

Existe cierta controversia, respecto a si debe considerarse al ácido úrico como factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, debido a que el mecanismo fisiopatológico aún no ha sido confirmado, sin embargo, se encuentra en estrecha relación con muchos de los factores de riesgo más importantes como la hipertensión arterial, la dislipidemia, la obesidad y el alcoholismo. Todo lo anteriormente expuesto, ha hecho difícil identificar su verdadero rol; no está claro si el ácido úrico tiene un papel protector o perjudicial, por lo que surge, el interés por profundizar más el conocimiento sobre el comportamiento del ácido úrico en el organismo.

Acido Úrico. Metabolismo

El AU es el metabolito final del catabolismo de las bases nitrogenadas púricas en el hombre, mientras que en mamíferos inferiores, es degradado por la enzima hepática urato oxidasa (uricasa) para generar alantoína y ser excretada a través de la orina. En el hombre, al igual que en los animales, el metabolismo de las purinas se inicia en el hígado.^{9,10,11}

En la formación del AU, son de interés las dos últimas reacciones catalizadas por la xantina óxido/reductasa (XOR); proteína intracelular de especial importancia en el endotelio vascular. La XOR posee dos isoformas interconvertibles: la xantina deshidrogenasa y la xantina oxidasa, dicha conversión, de xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa, puede desarrollarse de forma reversible o irreversible; la primera, implica la oxidación/reducción de la enzima, mientras que la segunda, la proteólisis parcial de la misma. Ambas isoformas pueden producir el ión radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), una especie reactiva potencialmente tóxica, la cual, es producida por la xantina deshidrogenasa bajo condiciones especiales como la inducción de su síntesis por la IL-1, IL-6, TNF- α , Interferón Gamma, Factor Nuclear Y, factor inducible y activación por fosforilación en respuesta a la hipoxia y niveles de la relación $NAD^+/NADH+H^+$, mientras que la xantina oxidasa lo genera normalmente como producto final de su acción.^{12,13,14}

El ácido úrico es un ácido débil, distribuido en el compartimiento extracelular bajo la forma de urato de sodio y

eliminado del plasma por filtración glomerular. Así mismo, los niveles séricos del AU están relacionados con un mecanismo que aporta o recicla este producto en el plasma (catabolismo de bases nitrogenadas púricas y reabsorción renal) y por su excreción por vía renal como sales de urato.⁷ La excreción del ácido úrico se realiza de dos formas, por vía renal que sería aproximadamente el 70% de la producción diaria y el resto por las heces.

Por último, es importante destacar que la concentración sérica del AU depende del género y puede alterarse con facilidad en diferentes situaciones que influyan sobre la eliminación renal, resultando un fenómeno denominado Hiperuricemia. Estas situaciones pueden ser: el uso de diuréticos, consumo de alcohol, ejercicio muscular intenso o situaciones de acidosis, ayuno prolongado y consumo excesivo de vísceras.⁷ Los valores de AU usualmente utilizados para definir hiperuricemia son $>6,5$ mg/dL o 7,0 mg/dL en hombres, y $>6,0$ mg/dL en mujeres.¹⁵

Acido Úrico, Oxido Nítrico y Endotelio Vascular

Recientes estudios indican que el AU puede jugar un papel importante en la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) a nivel del endotelio vascular. El NO, es producido en estas células, por la enzima óxido nítrico sintasa, la que es inactivada por el peroxinitrito (ONOO \cdot), lo que conlleva a una reducción de la disponibilidad de óxido nítrico con la consiguiente disfunción endotelial, y por lo tanto, una pobre respuesta a los cambios de presión sanguínea.¹⁶

Los niveles de XOR en plasma en condiciones fisiológicas son mínimos, pero en condiciones patológicas, como en los estados postisquémicos y en enfermedades como aterosclerosis, hepatitis, entre otras, se encuentran aumentados hasta 1,5 μ g/ml,^{17,18} una vez liberada al torrente sanguíneo por el tejido esplénico, está, se unirá a las células endoteliales mediante receptores de superficie asociados con proteoglicanos sulfatados.¹⁹ La enzima migra al compartimiento intracelular por endocitosis, generando, especies reactivas de oxígeno con la consiguiente estimulación de importantes vías de señalización sensibles al estrés oxidativo como lo son: las dependientes de proteínas quinasas dependientes de mitógenos y las señales extracelulares (p38MAPK y ERK-1/2).^{20,21,22} Este proceso conlleva, a la disminución del aporte del oxígeno hacia tejido, estableciéndose, un aumento en la degradación de adenosina trifosfato (ATP) en la mitocondria.²³ Este aumento, eleva los niveles de adenosina monofosfato (AMP) que es metabolizado a purinas plasmáticas (inosina monofosfato, hipoxantina y xantina).²⁴ El incremento de estos sustratos y de la XOR circulante, unida al endotelio, eleva los niveles plasmáticos de ácido úrico.

Por otra parte, la hiperuricemia y sobreactividad de la enzima XOR, genera especies reactivas de oxígeno como el $O_2^{\bullet-}$ y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), implicados en la disfunción endotelial. El NO es un potente agente vasodilatador sintetizado en el endotelio a partir de L-arginina y mediante la acción de la NO sintasa endotelial (eNOS). Este NO una vez liberado, estimula la enzima guanilato

ciclasa (GC) soluble de la célula muscular lisa, generándose guanosina monofosfato cíclico (GMPc) a partir de guanosina trifosfato (GTP), ocasionando retención de calcio intracelular y relajación de la célula muscular lisa del endotelio vascular. Sin embargo, Houston y col. demostraron en células musculares lisas cultivadas, que el $O_2^{\bullet-}$ generado por células que unieron XOR, puede reaccionar con el NO a una velocidad 10 veces más rápida que la de la superóxido dismutasa para dismutar el $O_2^{\bullet-}$, formando peroxinitrito (ONOO \cdot), atenuando la formación de GMPc dependiente del NO por las células de la musculatura lisa, por lo que se reduce su efecto vasodilatador.¹⁹

Adicionalmente, se ha establecido que el AU puede reaccionar directamente con el NO bajo condiciones aeróbicas para generar ácido úrico nitrado inestable capaz de transferir NO a otras moléculas como el glutatión. Bajo condiciones anaeróbicas, AU es convertido en presencia de NO, en 6-amino-uracilo estable. Existen estudios que apuntan al aumento de AU en plasma como causante de la biodisponibilidad reducida de NO. Asimismo, la exposición directa de las células endoteliales al AU reduce la producción de NO estimulado por el factor de crecimiento endotelial.²⁵

Acido Úrico. Función Antioxidante

Inicialmente, se consideraba al Acido Úrico como un producto residual inerte que a altas concentraciones séricas, se cristalizaba formando cálculos renales y produciendo artritis gotosa. Posteriormente, le fue reconocido su gran potencial para eliminar oxígeno singlete, radicales libres de oxígeno (RLO) y quelar metales de transición como el hierro.²⁵ La unión del AU con los iones de hierro (reconocido agente iniciador y propagador de la peroxidación lipídica) genera complejos bastante estables, además de reducir significativamente el potencial redox del par Fe^{+3}/Fe^{+2} .²⁶ Estos hechos proponen, que el AU podría actuar como un agente protector de la oxidación del ácido ascórbico mediada por metales de transición, pero además, el AU puede proteger a la LDL de la oxidación por iones de cobre y es capaz de reaccionar directamente con otras especies reactivas derivadas del oxígeno y del nitrógeno inhibiéndolas, como el peroxinitrito (ONOO \cdot), lipoperoxido y el dióxido de nitrógeno (NO $_2$), entre otros.^{27,28}

El AU posee un potencial redox bajo entre los diferentes agentes antioxidantes y las especies reactivas derivadas del oxígeno. De esta forma, por sus mayores concentraciones plasmáticas pudiera ceder electrones (o equivalentes de reducción) y reducir la capacidad oxidante de especies muy reactivas como el propio radical hidroxilo (OH \cdot) o sus derivados. Este tipo de reacción, dejaría un radical derivado del AU con una reactividad intermedia como para aceptar electrones de otras especies de menor o similar potencial redox como los ácidos grasos poliinsaturados, el ácido ascórbico y los grupos sulfhídricos de proteínas o del glutatión.^{16,29,30}

Es importante mencionar, que la forma soluble en el plasma del AU, además de unirse con RLO, el oxígeno singlete y quelar metales de transición en nuestro organismo,

es capaz de inhibir la reacción entre el NO y el $O_2^{\bullet-}$ para formar peroxinitrito, sustancia sumamente tóxica que puede causar daño celular por nitración de los residuos de tirosina de las proteínas y también causa oxidación de la tetrahidrobiopterina y posterior desacoplamiento de la NOS, proceso que por sí mismo conduce a la formación de mas RLO ($O_2^{\bullet-}$). De igual forma el AU, es capaz de contribuir a mantener los niveles de NO y la función endotelial, al prevenir la degradación de la enzima superóxido dismutasa extracelular, enzima que juega un papel fundamental en el mantenimiento de la función vascular y endotelial, al remover el $O_2^{\bullet-}$ evitando la reacción de este con otras moléculas y la inactivación del NO.^{6,31,32}

El sistema nervioso central es uno de los sitios donde los mayores efectos antioxidantes del AU han sido propuestos, particularmente en patologías como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedad cerebrovascular (ECV). Sin embargo con respecto a esta última, existe evidencia importante donde las elevaciones crónicas del AU han sido asociadas con el incremento de riesgo de ECV.³³

Por otra parte, en un estudio realizado en animales de experimentación, se evidenció que el AU en cultivo de células neuronales del hipocampo de ratas, protege a estas células contra el estrés oxidativo, cuando es administrado 24 horas antes de la oclusión de la arteria media, atenuando de esta manera el daño cerebral inducido por la isquemia aguda.³⁴ Así mismo, el AU previene la nitración de las proteínas inducida por el peroxinitrito, la peroxidación lipídica, la oxidación proteica y la inactivación de la tetrahidrobiopterina, cofactor necesario para la NOS. En conjunto, estas acciones evidencian los efectos protectores del AU como antioxidante en las enfermedades cardiovasculares, envejecimiento y cáncer.²⁵

Por otra parte, durante el ejercicio intenso se ha observado un incremento de la peroxidación lipídica, acompañada por un aumento de AU en sangre, lo cual ha sido interpretado como un probable mecanismo fisiológico para ayudar a contrarrestar el incrementado estrés oxidativo. La causa de la elevación del AU se asocia con una marcada inhibición de la depuración renal por efecto del aumento del lactato e hidroxibutirato durante el ejercicio.^{7,35,36}

El AU posee la habilidad de barrer radicales de oxígeno y proteger la membrana de los eritrocitos de la oxidación lipídica.^{7,37} La acción antioxidante del AU tiene una función protectora en la sangre, ya que varias proteínas que contienen el grupo Hemo han sido mostradas como catalizadoras de la oxidación del AU; entre las cuales se destacan: la hemoglobina, la mieloperoxidasa, la catalasa, el citocromo C y la hidropoxidasa de prostaglandinas⁷. Una de las reacciones más importantes en los seres humanos es probablemente la involucrada con la hemoglobina, ya que estos contienen alrededor de 750 gramos de hemoglobina, y ha sido estimado que un 3% de ésta (22 gramos), se somete a la autooxidación cada día, para producir metahemoglobina y como resultado la producción de $O_2^{\bullet-}$.³⁸

Es así, como la gran cantidad de superóxido producido es dismutado por la enzima superóxido dismutasa a peróxido de hidrógeno y oxígeno (O_2). El peróxido de hidrógeno puede reaccionar con el hierro y la hemoglobina para formar oxidantes (oxo-hem), las cuales pueden ser similares al compuesto I o II de las enzimas catalasa y peroxidasa. Estos oxidantes pueden ser iniciadores de la peroxidación lipídica en las membranas eritrocitarias, conllevando a un posible envejecimiento eritrocitario. El AU contribuye a suprimir la peroxidación en los eritrocitos, además protege del daño oxidativo al ADN, y prolonga la vida de linfocitos T y B de memoria y de los macrófagos. La protección del ADN se atribuye a su capacidad de capturar los OH^* generados a través de la reacción de Fenton o por otros sistemas productores de radicales libres, antes que oxide al ADN.^{7,39}

A pesar de estas funciones antioxidantes, existen ciertos componentes comunes del medio químico en el organismo que pueden afectar la habilidad antioxidante del AU, como lo es, la presencia del ácido ascórbico en el plasma, el cual es requerido para mantener los efectos antioxidantes del AU.⁴⁰ Por otra parte, existen compuestos habitualmente presentes en los fluidos biológicos que tienen el efecto opuesto y pueden inactivar al AU como antioxidante, como lo es, la presencia del bicarbonato que sustancialmente inhibe la habilidad del AU para prevenir la nitración de las proteínas en los residuos de tirosina, un mecanismo crucial del daño oxidativo de las proteínas en las células.³³

Así mismo, el AU es un potente captador de radicales de peróxido y carbono central radical en un medio hidrofílico, pero pierde su capacidad de eliminar radicales lipofílicos y no puede romper la cadena de propagación de estos radicales dentro de las membranas lipídicas. Al mismo tiempo, los radicales peroxinitrito son extremadamente difusibles a través de la membrana y el medio ambiente hidrofóbico que favorece la nitración de tirosina. Por lo tanto, y basados en estos resultados físico-químicos se ha establecido que los efectos antioxidantes del AU son de relevancia solo en el medio ambiente hidrofílico de los fluidos biológicos como el plasma.³³

Adicional a lo antes expuesto, estudios en células "in vitro" han demostrado que el AU puede ser pro-oxidante, dependiendo del microambiente químico donde se encuentre. Se ha establecido que es capaz de incrementar la oxidación de la LDL oxidada, en presencia de metales de transición. De igual forma su oxidación por el peroxinitrito produce radicales de urato con la capacidad de propagar el estado pro-oxidante, los cuales son rápidamente inactivados al reaccionar con el ácido ascórbico en el plasma. Por otra parte, la posibilidad de un incremento del AU en el plasma, puede reducir la biodisponibilidad del NO y ha sido asociado a la disminución de nitritos y nitratos. Otro efecto pro-oxidante ha sido observado en líneas celulares inducidas a su diferenciación en adipocitos, en las cuales la adición de AU a concentraciones fisiológicas incrementa la producción de RLO por mecanismos que involucran la activación de la NADPH oxidasa.²⁵

En virtud que no existe una explicación sencilla para la función protectora o nociva del AU, es evidente que son necesarias más investigaciones que profundicen sobre este tema.

Acido Úrico Enfermedad Cardiovascular y Cáncer

El hecho de que las altas concentraciones séricas del AU predigan con varios años de antelación el surgimiento de la hipertensión arterial (HTA), puede ser más bien el reflejo de un aumento en la actividad de la enzima XOR, la cual produce al mismo tiempo dos moles de anión superóxido por cada mol de AU generado, este podría ser el metabolito fundamental encargado de afectar la biodisponibilidad del óxido nítrico en personas con bajos niveles de defensas antioxidantes. La HTA posee una estrecha relación con el estrés oxidativo y se manifiesta a nivel sistémico por el incremento de la oxidación de múltiples e importantes biomoléculas mencionadas anteriormente.³

Por su parte, los niveles de AU en diversos órganos y en la íntima vascular se incrementan durante el estrés oxidativo agudo y la isquemia. Este aumento en la concentración se reconoce como un mecanismo compensatorio que confiere protección contra la actividad aumentada de los radicales libres en dichas condiciones. En modelos animales, la concentración de AU aumenta significativamente durante la injuria cerebral aguda. Ciertamente, modelos de injuria isquémica neuronal han demostrado que la adición de concentraciones fisiológicas de AU preserva las neuronas del hipocampo contra los efectos excitotóxicos y metabólicos in vitro. Según Waring, la elevación temprana de AU durante o rápidamente después de un Ictus isquémico agudo, pudiera conferir una significativa protección contra el déficit neurológico.⁴¹

Así mismo, la administración exógena de AU, en modelos de isquemia experimental in vitro e in vivo y en modelos de daño inflamatorio del sistema nervioso central (encefalitis alérgica experimental) realizados en ratas, ha demostrado un efecto neuroprotector, asociado tanto a su acción antioxidante como a la reducción de la excitotoxicidad por glutamato.^{33,42} De igual manera, en el modelo intraluminal de isquemia cerebral permanente o transitoria, el AU reduce el volumen de la lesión y el grado de afectación neurológica.¹⁶ Además, en el modelo de isquemia tromboembólica, es capaz de reducir el volumen de lesión, el grado de déficit neurológico, el daño oxidativo y la infiltración por neutrófilos.⁴³

Con respecto al cáncer, se ha reportado que niveles de AU pueden proteger contra dicha enfermedad por su influencia sobre los radicales de oxígeno, los cuales son tóxicos y carcinogénicos.⁴⁴ Sin embargo, es un estudio en 28.000 mujeres australianas, en el cual se investigó el rol del AU como antioxidante y protector contra el cáncer; encontraron que concentraciones altas de AU son un indicador de pronóstico serio, sin ser específico de mortalidad para dicha patología. Igualmente, la presencia de AU elevado sugiere la importancia clínica de monitorear e intervenirlo,⁴⁵ cuando se encuentre presente en los resultados de exámenes paraclínicos.

CONCLUSIONES

La habilidad del AU de prevenir la oxidación de especies reactivas de los componentes biológicos le confiere un rol crucial in vivo como antioxidante, evitando de esta manera la acumulación de marcadores de especies reactivas de oxígeno. El AU es un importante antioxidante por su contribución en el retraso en el envejecimiento, lo cual es apoyado por la correlación positiva entre las concentraciones de AU y el período máximo del potencial de vida.

Hay que señalar que la capacidad antioxidante del AU depende directamente de un fino equilibrio entre el resto de sustancias anti o pro-oxidantes del plasma, en vista de que estos trabajan en forma sinérgica para la eliminación de las especies reactivas de oxígeno y el aumento o disminución de la concentración de uno de ellos, repercute sobre los demás.

Es importante destacar que existen evidencias importantes sobre las características antioxidantes del AU, sin embargo, no debe descartarse que este compuesto posea de igual forma acción pro-oxidante, especialmente en ambientes con bajas concentraciones de otros antioxidantes. Las evidencias acumuladas en los últimos 20 años apuntan a que este puede ser uno de los mecanismos por los cuales el compuesto pueda estar implicado en el surgimiento o desarrollo de la hipertensión arterial, potente causal de enfermedad cardiovascular y sus complicaciones.

Por otro lado, la dieta es uno de los factores que pudiera contribuir significativamente a las concentraciones plasmáticas del AU, y al mismo tiempo a la presión arterial; sin embargo, ello no se ha considerado tampoco en los estudios epidemiológicos que relacionan a la hiperuricemia con la HTA.

A partir del análisis realizado consideramos la necesidad de desarrollar nuevos estudios, mejor controlados y dirigidos a comprobar el papel antioxidante del AU in vivo, en vista de que los estudios que han realizado aportes destacados en el tema, han sido realizado mediante modelos experimentales que solo brindan una aproximación útil a la realidad.

REFERENCIAS

- Zharikov S, Krotova K, Hu H, Baylis C, Johnson R, Block E, Patel J. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;295(5):1183-1190.
- Díaz D, Cabada F. Ácido Úrico: ¿Antioxidante o pro-oxidante? Su relación con la hipertensión arterial. *Panorama Cuba y Salud* 2010;5:5-15.
- Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol* 2002;19(5):640-653.
- Wu X, Muzny M, Lee C, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol* 1992;34(1):78-84.
- Chamorro A, Obach V, Cervera A, Revilla M, Deulofeu R and Aponte JH. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2002;33(4):1048-1052.
- Souki A, Cano C, Mengual E, Garcia D, Torres D, Almaraz J, Urdaneta Y, León L, Chávez Z, Molero E, Medina M, Amell A. Distribución por edad y sexo de las concentraciones basales de MDA, ON y ácido úrico en niños y adolescentes de Maracaibo-Venezuela. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 2007;26(2):92-97.
- Ames B, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78(11):6858-6862.
- Strasak A, Ruttman E, Brant L, Kelleher C, Klenk J, Concin H, Diem G, Pfeiffer K, Ulmer H. Serum Uric Acid and Risk of Cardiovascular Mortality: A Prospective Long-Term Study of 83 683 Austrian Men. *Clinical Chemistry* 2008;54(2):273-284.
- Zollner N. Purine and pyrimidine metabolism. *Proc Nutr Soc* 1982;41:329-342.
- Frederick R. The Biochemistry and Physiology of Nucleotides. *J Nutr* 1994;124(1):124S-127S.
- Dietz A, Czebotar V. Purine metabolic cycle in normal and leukemic leukocytes. *Cancer Res* 1977;37(2):419-426.
- Harrison R. Structure and Function of Xanthine Oxidoreductase: Where are we now? *Free Radical Biol Med* 2002;33(6):774-797.
- Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004;555(3):589-606.
- Mendoza U, Garcia J, Gastell P, Amador A. Xantina oxidoreductasa, propiedades, funciones y regulación de su expresión genética. *Rev Cubana Invest Biomed* 2005;24(2)
- Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez B, Herrera J, Mazzali M. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? *Hypertension* 2003;41:1183-1190.
- Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol* 2005;70(3):343-354.
- Mohacsi A, Kozlovsky B, Kiss I, Seres I, Fulop T Jr. Neutrophils obtained from obliterative atherosclerotic patients exhibits enhanced resting respiratory burst and increased degranulation in response to various stimuli. *Biochim Biophys Acta* 1996;1316(3):210-216.
- Tan S, Gelman S, Wheat JK, Parks DA. Circulating xanthine oxidase in human ischemia reperfusion. *South Med J* 1995;88(4):479-482.
- Houston M, Estevez A, Chumley P, Aslan M, Marklund S, Park DA, Freeman BA. Binding of xanthine oxidase to vascular endothelium. *J Biol Chem* 1999;274(8):4985-4994.
- Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(12):3553-3562.
- Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008;26(2):269-275.
- Chao HH, Liu JC, Lin JW, Chen CH, Wu CH, Cheng TH. Uric acid stimulates endothelin-1 gene expression associated with NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells. *Acta Pharmacol Sin* 2008;29(11):1301-1312.
- Bulkley GB. Reactive oxygen metabolites and reperfusion injury: aberrant triggering of reticuloendothelial function. *Lancet* 1994;344:934-936.
- Pesonen EJ, Linder N, Raivio KO, Sarmento A, Lapatto R, Hockerstedt K, Mäkilä H, Andersson S. Circulating xanthine oxidase and neutrophil activation during human liver transplantation. *Gastroenterology* 1998;114(5):1009-1015.
- So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010;120(6):1791-1799.
- Davies KJ, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochem J* 1986;235(3):747-754.
- Suzuki T. Nitrosation of uric acid induced by nitric oxide under aerobic conditions. *Nitric Oxide* 2007;16(2):266-273.
- Gersch C, Pali SP, Kim KM, Angerhofer A, Johnson RJ, Henderson GN. Inactivation of Nitric Oxide by Uric Acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27(8):967-978.
- Santos CX, Anjos EI, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxynitrite: multiple reactions, free radical formation, and amplification of lipid oxidation. *Arch Biochem Biophys* 1999;372(2):285-294.
- Maples KR, Mason RP. Free radical metabolite of uric acid. *J Biol Chem* 1988;263(4):1709-1712.
- Granata E, Kohlenb R. Oxidative stress in childhood in health and disease states. *Clinical Nutrition* 2004;23(1):3-11.
- Thérond P, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraulc A, Conti M, Alain Legrand A. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3(5):373-384.
- Sautin Y, Johnson R. Uric Acid: The oxidant-antioxidant Paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27(6):608-619.
- Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman Y, Mattson MP. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J Neurosci Res* 1998;53(5):613-625.
- Dillard C.J., Litov, R.E., Savin R.E., Dumelin, E.E. Tappel, A.L. Effect of exercise, vitamin E and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol* 1978;45(6):927-932.
- Emmerson, B.T., Kelley W.N., Weiner I.M. In Uric Acid. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1978;51:287-324.
- Kellogg EW, Fridovich I. Liposome oxidation and erythrocyte lysis by enzymically generated superoxide and hydrogen peroxide. *J Biol Chem* 1977;252(19):6721-6728.
- Carell R, Krisnamoorthy R, Winterbourn C, Brewer G. In The Red Cell 1979:687-695.
- Stinefelt B, Leonard S, Blemings K, Shi X, Klandorf H. Free Radical Scavenging, DNA Protection, and Inhibition of Lipid Peroxidation Mediated by Uric Acid. *Annals Clin Lab Sci* 2005;35(1):37-45.
- Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85(24):9748-9752.
- Waring W. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. *Q J Med* 2002;95(10):691-693.
- Kean RB, Spitsin SV, Mikheeva T, Scott GS, Hooper DC. The peroxynitrite scavenger uric acid prevents inflammatory cell invasion into the central nervous system in experimental allergic encephalomyelitis through maintenance of blood-central nervous system barrier integrity. *J Immunol* 2000;165(11):6511-6518.
- Romanos E, Planas AM, Amaro S, Chamorro A. Uric acid reduces brain damage and improves the benefits of rt-PA in a rat model of thromboembolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27(1):14-20.
- Mazza A, Pessina AC, Pavei A, Scarpa R, Tikhonoff V, Casiglia E. Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. The cardiovascular study in elderly. *Eur J Epidemiol* 2001;17(12):1097-1104.
- Strasak A, Rapp K, Hilbe W, Oberaigner W, Ruttman E, Concin H, Diem G, Pfeiffer K, Ulmer H. The role of serum uric acid as an antioxidant protecting against cancer: prospective study in more than 28000 older Austrian women. *Ann Oncology* 2007;18(11):1893-1897.