

REVISTA MÈDICA INTERNACIONAL SOBRE LA SÍNDROME DE DOWN

www.elsevier.es/sd



ORIGINAL

Exercici físic i nivells urinaris d'àcid úric en la síndrome de Down^a

C. Campos Vaquero, R. Guzmán Martínez, E. López-Fernández i A. Casado Moragón*

Departament de Medicina Cel·lular i Molecular, Centre d'Investigacions Biològiques (CSIC), Madrid, Espanya

Rebut el 29 de setembre de 2012; acceptat el 21 de desembre de 2012

PARAULES CLAU

Exercici físic;
Àcid úric;
Síndrome de Down

Resum

Antecedents: Els individus amb síndrome de Down (SD) presenten nivells elevats d'àcid úric (AU).

Objectiu: Avaluat la variació produïda per la pràctica d'exercici físic en els nivells urinaris d'AU en individus amb SD.

Material i mètode: Es van analitzar 29 individus amb SD d'ambdós sexes i amb edats de 4 a 52 anys. Es van analitzar 37 individus sans, sense trisomia 21, d'ambdós sexes i amb edats de 5 a 72 anys (controls). Per determinar l'AU, es va fer servir el mètode de Duncan et al. La creatinina (Cr) es va determinar mitjançant el mètode de Jaffé, modificat per Varley i Gowenlock.

Resultats: Els valors d'AU urinari en relació amb la Cr són significativament més elevats ($p < 0,01$) en individus amb SD que en controls (315 ± 123 mmol/mmol enfront de 244 ± 83 mmol/mmol) i no varien significativament ni amb el sexe, ni amb l'edat. Tanmateix, tant en el grup de control com en el de SD hi apareix una correlació negativa entre la ràtio AU/Cr i l'edat fins als 20 anys, que es fa positiva a partir d'aquesta edat. Els nostres resultats mostren una correlació més accentuada en persones amb SD. L'AU disminueix un 19% en SD i un 6,4% en controls quan l'esport passa de practicar-se de manera ocasional a diària.

Conclusions: L'AU urinari és més elevat en individus amb SD. L'AU urinari no varia significativament segons el sexe. La pràctica diària d'exercici físic amb intensitat moderada redueix l'excreció urinària d'AU en la SD.

^aAquest treball forma part d'un projecte finançat per la Fundació Inocente, Inocente.

*Autor per correspondència.

Correu electrònic: acasado@cib.csic.es (A. Casado Moragón).

KEYWORDS

Physical exercise;
Uric acid;
Down's syndrome

Physical exercise and urinary uric acid levels in Down's syndrome**Abstract**

Background: Down's syndrome (DS) individuals have elevated uric acid (UA) urinary levels.

Objective: To evaluate urinary UA levels variation with physical exercise practice in DS individuals.

Material and methods: We analysed 29 individuals with DS and 37 individuals without DS (control group) matched by age and sex. Urinary UA levels were determined by Duncan method. Creatinine (Cr) was assessed according to the spectrophotometric Jaffé method.

Results: We reported that individuals with DS have significant elevated urinary UA levels compared to controls (315 ± 123 mmol/mmol vs 245 ± 84 mmol/mmol), and we did not observe any significant variation with respect to sex or age. However, up to 20 years a negative correlation between ratio UA/Cr and age was obtained. This correlation was positive starting from 20 years. According to our results this correlation is more accentuated in DS individuals. Urinary UA levels decrease 19.0% in DS individuals and 6.4% in controls when sport is practiced more than occasionally to daily.

Conclusions: Urinary UA is increased in DS individuals. Urinary UA does not vary significantly according to sex. The daily practice of physical exercise of moderate intensity reduces the urinary excretion of UA in DS individuals.

Introducció

L'àcid úric (AU) en l'ésser humà és el producte final del metabolisme de les purines ingerides amb l'alimentació o produïdes per la cèl·lula, per l'acció de la xantina oxidasa en la xantina i la hipoxantina, i s'excreta principalment a través de l'orina i els excrements. Augmenta amb una dieta rica en proteïnes i després del tractament amb corticoides i uricosúrics. Es troba a la sang en forma d'urat monosòdic en concentracions molt superiors a les de la resta de primats, perquè a l'ésser humà hi manca l'enzim urac oxidasa. Tant l'àcid lliure, com les seves sals (els urats), són poc solubles en aigua i poden precipitar i cristal·litzar-se en el ronyó, formant així càlculs renals. A més, quan l'àcid úric es troba en concentracions elevades (hiperuricèmia), pot dipositar-se en els teixits cartilaginosa i causar la malaltia coneguda com a *gota*.

La síndrome de Down (SD) és la primera síndrome cromosòmica clínicament definida¹ i està causada per la presència de tres còpies del cromosoma 21 (Lejeune et al, 1959)². És un dels defectes congènits humans més importants, amb una incidència en 1 de cada 700-1.000 naixements³. En el 95% dels casos, és deguda a una trisomia primària del cromosoma 21. Entre el 3 i el 5% pot estar produïda per una translocació d'un cromosoma 21 a un altre cromosoma del grup D (13-15), sovint el 14, o a un altre cromosoma del grup G (21-22)⁴. Aproximadament, el 2-4% dels pacients amb SD presenten mosaïcisme amb diferents percentatges entre la línia cel·lular normal i la línia cel·lular amb trisomia⁵.

Els individus amb la SD presenten una marcada hipotonia, estatura baixa, sobrepès, fenedures palpebrals obliqües i epícant. A més de les característiques facials i físiques, la SD és una de les causes principals de retard mental i defectes congènits cardíacs, així com anomalies congènites de l'aparell digestiu, diverses anomalies renals i urològiques⁶⁻⁸, alteracions del sistema immunitari i endocrí, un risc

més elevat de leucèmia i l'aparició precoç de la malaltia d'Alzheimer⁹.

En aquest treball s'han utilitzat mostres d'orina pels avantatges que suposa el seu ús i per l'escassetat d'aquest tipus d'estudis en la SD. Les mostres d'orina s'utilitzen freqüentment per determinar els paràmetres bioquímics i els indicadors biològics, especialment per a compostos de curta vida biològica, com ara medicaments, metalls i alguns pesticides que es fan servir actualment (Barr et al, 2005)¹⁰. L'orina presenta molts avantatges en comparació amb altres tipus de mostres biològiques, com sang o líquid cefaloraquídi, ja que s'obté de manera no invasiva i, a més, proporciona un volum suficientment gran per emprar-lo en moltes determinacions. Tots aquests avantatges fan de l'orina una mostra idònia en estudis poblacionals.

Els objectius d'aquest treball s'han centrat en analitzar la concentració urinària d'AU en individus amb la síndrome de Down i determinar la influència de la dieta i la pràctica d'exercici físic en els nivells d'AU en orina.

Material i mètodes

Es va analitzar un grup de 29 individus d'ambdós sexes (13 dones i 16 homes) amb la SD i amb edats de 4 a 52 anys, obtinguts en centres de dia, col·legis públics i concertats d'educació especial, i pisos tutelats de la Comunitat de Madrid. Dels 29 individus amb SD, 26 presentaven trisomia completa, 2 presentaven mosaic i 1, translocació. També es van analitzar 37 individus sans, sense trisomia 21, d'ambdós sexes (24 dones i 13 homes) i amb edats de 5 a 72 anys, la major part dels quals eren germans dels individus amb SD.

Les característiques citogenètiques de la sèrie amb SD analitzada en aquest treball s'havien analitzat prèviament mitjançant un cultiu de limfòcits de sang perifèrica¹¹, per mitjà de tres tècniques per examinar els cromosomes en

detall: bandes GTG, bandes CBG i bandes RHG. Les proporcions observades mostren una distribució que concorda amb l'observada a l'epidemiologia de la SD⁴, en què la trisomia primària completa és l'anomalia més freqüent, en el nostre cas d'un 93,3%.

Les determinacions es van dur a terme al Departament de Medicina Cel·lular i Molecular del Centro de Investigaciones Biológicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), i es van fer servir mostres d'orina de primera hora del matí en dejú. Juntament amb la mostra d'orina, es va recollir un qüestionari en què s'inclouïen dades sociodemogràfiques, pràctica d'exercici físic i hàbits alimentaris. La realització d'aquest treball va ser aprovada pel Comitè de Bioètica del CSIC. Tots els integrants de l'estudi o els seus representants legals van donar el seu consentiment per incloure-s'hi.

Per determinar l'AU, es va utilitzar el mètode ultraviolat de la uricasa de Duncan et al¹² amb petites modificacions. Els valors obtinguts fan referència a la creatinina (Cr), determinada pel mètode de Jaffé¹³, modificat d'acord amb Varley i Gowenlock¹⁴.

Per a l'anàlisi estadística, es va fer servir el programari SPSS 18.0. Els resultats s'expressen com mitjana ± desviació estàndard (DE). El tipus de distribució dels grups es va determinar mitjançant el test de Kolmogorov-Smirnov, el resultat del qual va ser de distribució normal per a tots dos grups. Per a comparar els grups es va utilitzar la prova de la *t* de Student i l'anàlisi ANOVA. Es consideren diferències significatives quan $p < 0,05$.

Resultats

Els valors d'AU urinari en referència a Cr són significativament més alts en individus amb la SD que en el grup de control ($p < 0,01$) (fig. 1), amb unes mitjanes ± DE obtingudes de 245 ± 84 mmol/mmol per al grup de control i de 315 ± 123 mmol/mmol per al de SD. A la mostra analitzada, els nivells d'AU no varien significativament amb el sexe ni amb l'edat. Tanmateix, hi ha una correlació negativa entre la ràtio AU/Cr i l'edat fins als 20 anys, tant en grups de control ($r = -0,70$; $p < 0,05$), com en SD ($r = -0,83$; $p < 0,01$), que es fa positiva a partir d'aquesta edat (fig. 2).

L'AU no varia significativament amb la pràctica d'exercici físic d'intensitat moderada, tot i que s'observa una disminució del 19,0% en SD i del 6,4% en el grup de control quan aquest passa de practicar-se de manera ocasional a diària (fig. 3).

No s'han trobat variacions significatives en l'excreció urinària d'AU amb la dieta, tot i que un consum més alt de certs tipus d'aliments (carn, llegums, fruita seca i fruita) fan augmentar lleugerament els nivells d'AU en l'orina.

Discussió

L'AU total del cos, com a urat, és un equilibri entre producció i eliminació. Aproximadament, dos terços de l'urat produït cada dia s'excreta a l'orina i un terç s'elimina directament amb la saliva i amb secrecions intestinals experimentades per uricòlisi bacteriana¹⁵. L'eliminació

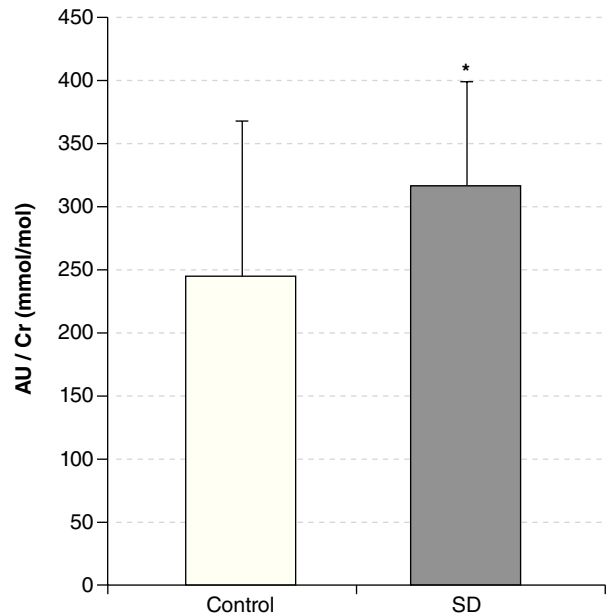


Figura 1 Comparació de la ràtio àcid uric/creatinina (AU/Cr) entre el grup amb SD i el grup de control. *Indica diferències significatives ($p < 0,01$).

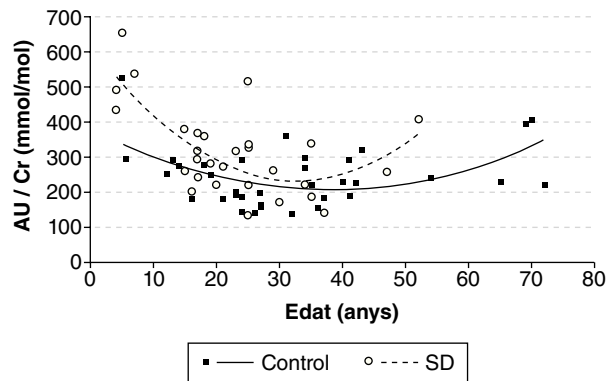


Figura 2 Variació de la ràtio àcid uric/creatinina (AU/Cr) amb l'edat. El gràfic mostra línies de tendència polinòmiques de segon ordre.

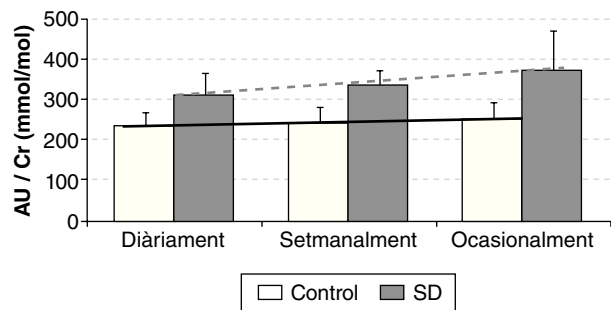


Figura 3 Variació de la ràtio àcid uric/creatinina (AU/Cr) segons la freqüència de la pràctica d'exercici físic.

també està afectada per variacions diürnes: l'excreció renal d'AU disminueix i la secreció intestinal augmenta durant el son¹⁶.

Diversos autors¹⁷⁻²⁰ han trobat nivells sèrics elevats d'AU en la SD, la qual cosa recolza les dades obtingudes en aquest treball en mostres d'orina, tot i que l'origen d'aquesta anomalia bioquímica no està totalment clar. Coburn et al¹⁷ indiquen que l'increment dels nivells d'AU en sang pot estar causat per un descens en l'eficàcia de l'excreció, més que no pas per un augment de la seva síntesi. Nishida et al²¹ indiquen que la disfunció glomerular pot contribuir a la hiperuricèmia en la SD. Tot i que alguns autors atribueixen aquest increment d'AU en la SD a alteracions en la filtració glomerular^{17,18}, la formació d'AU també pot produir-se a través del sistema de la xantina oxidasa amb la producció consegüent de superòxid. S'ha observat un descens dels nivells d'hipoxantina i xantina en nens amb SD²⁰, la qual cosa indica un increment en la conversió d'hipoxantina a xantina, que es torna a convertir en AU i superòxid.

Puukka et al²² han descobert que els nivells eritrocitaris d'adenosina-desaminasa i l'activitat d'adenina-fosforiltransferasa estan correlacionats amb increments de concentracions plasmàtiques d'urats en individus amb la SD. L'increment de la dosi gènica d'adenosina-desaminasa específica de l'àcid ribonucleic de doble cadena (codificada al cromosoma 21) pot causar un augment de l'activitat de l'enzim i podria contribuir a l'augment d'AU en la SD.

Individus amb la SD mostren un increment significatiu en les mutacions d'àcid desoxiribonucleic mitocondrial i una reducció en l'expressió genètica d'adenosina-trifosfatasa, enzim encarregat de la biosíntesi de trifosfat d'adenosina²³. El descens dels nivells de trifosfat d'adenosina dona lloc a l'acumulació de monofosfat d'adenosina-desaminasa, que es desamina pel monofosfat d'adenosina-desaminasa en monofosfat d'inosina i es converteix per la inosina-5'-monofosfat en inosina, la qual pot entrar a la sang i produir hipoxantina. La xantina oxidasa converteix la hipoxantina en xantina, amb la formació consegüent d'encara més superòxid. La hipoxantina intracel·lular formada a partir d'inosina també pot entrar a la sang i convertir-se en AU per la xantina oxidasa amb la formació de superòxid. Aquest mecanisme podria explicar, almenys en part, l'increment dels nivells d'AU.

El fet que en aquest treball s'hagi obtingut una correlació negativa entre la ràtio AU/Cr i l'edat fins als 20 anys – que es fa positiva a partir d'aquesta edat – podria atribuir-se al pes relatiu més gran dels òrgans interns, a una ràtio elevada ADN/proteïna i al creixement accelerat dels òrgans durant la infància, fets que ja van posar de manifest Stapleton et al²⁴. Aquests resultats també podrien explicar-se pel fet que els individus més joves tenen menys musculatura. En relació amb el sexe, els nostres resultats recolzen els obtinguts per Garcez et al²⁵, que tampoc troben diferències entre homes i dones amb la SD en els nivells d'AU en sèrum.

El descens dels nivells urinaris d'AU obtinguts en aquest treball, en relació amb la pràctica d'exercici físic, també s'ha observat en múscul, mostres de sang²⁶ i de saliva²⁷. En un estudi dut a terme a Jerusalem, Slater et al²⁸ van observar que, en homes actius que feien exercici físic, la concentració d'AU sèric era significativament més baixa que en homes inactius, i van obtenir una correlació inversa entre

concentració sèrica d'AU i activitat física. Malgrat que les cèl·lules humanes no tenen l'enzim uricasa (que transforma l'AU en al·lantoïna), si l'AU se sotmet a sistemes productors de radicals lliures i espècies reactives de l'oxigen (ROS), mitjançant reaccions d'oxidació no enzimàtiques poden originar-se diversos productes d'oxidació, com ara al·lantoïna, àcid glioxílic, urea, oxalat, etc.²⁹. També s'ha observat que l'AU es pot oxidar per altres agents, com el citocrom C³⁰. Aquests fets podrien explicar, almenys en part, la disminució d'AU amb la pràctica d'exercici físic per l'increment de la generació de radicals lliures i ROS que comporta.

El fet més important del treball ha estat la confirmació que l'exercici físic practicat de manera diària redueix els nivells urinaris d'AU en la SD. Així doncs, la pràctica esportiva podria servir per millorar la qualitat de vida d'aquestes persones.

Conclusions

- L'AU urinari és més elevat en individus amb SD.
- L'AU urinari no varia significativament amb el sexe.
- Fins als 20 anys d'edat, la ràtio AU/Cr disminueix i després augmenta de manera progressiva.
- La pràctica freqüent d'exercici físic redueix l'excreció urinària d'AU, tot i que no de manera significativa, en la població estudiada.
- En la mostra analitzada, la dieta no influeix significativament en els nivells d'AU urinari, ni en el grup de SD, ni en el de control.

Les limitacions de l'estudi es deuen al fet que, normalment, els individus amb SD tenen tendència, en general, al sedentarisme, i és complicat trobar individus que practiquen exercici físic de manera habitual. Per això, suposa un avantatge difondre treballs com el que ens ocupa ara, en què es mostren els beneficis que pot comportar la pràctica d'exercici físic, perquè això fa que puguin ser conscients d'una eina que els permet millorar la qualitat de vida.

Conflicte d'interessos

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interessos.

Agraïments

Volem dedicar el nostre agraïment a totes les persones amb la síndrome de Down, a les seves famílies i a tots els voluntaris que, amb la seva participació desinteressada, han fet possible la realització d'aquest treball. Als centres col·laboradors. A la Fundació Inocente, Inocente, ja que sense la seva ajuda no haguéssim pogut dur a terme aquest treball.

Bibliografia

1. Langdon-Down J. Observations on an ethnic classification of idiots. London Hospital Clinical Lectures and Reports. 1866;3:259-62.

2. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de 9 enfants mongoliens. C.R. Acad Sci Paris. 1959; 248:1721-8.
3. Hassold TJ, Jacobs PA. Trisomy in man. Annu Rev Genet. 1984; 18:69-97.
4. Hook EB. Epidemiology of Down syndrome. En: Pueschel SM, Rynders JE (editors). Down syndrome. Advances in biomedicine and Behavioral Sciences. Cambridge MA: Ware; 1982.
5. Mikkelsen M. Down's syndrome cytogenetic epidemiology. Hereditas. 1977;86:45-59.
6. Mercer ES, Broecker B, Smith EA, Kirsch AJ, Scherz HC, Massad CA. Urological manifestations of Down's syndrome. J Urol. 2004;171:1250-3.
7. Málaga S, Pardo R, Málaga I, Orejas G, Fernández-Toral J. Renal involvement in Down's syndrome. Pediatr Nephrol. 2005;20: 614-7.
8. Guzmán R, Campos C, López-Fernández E, Casado A. Biomarkers of age effect on renal function in Down's syndrome. Biomarkers, 2011;16:679-85.
9. Wisniewski K, Wisniewski HM, Wen GY. Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. Ann Neurol. 1985;17:278-82.
10. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, González AJ, Needham LL, Pickle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: Implications for urinary biologic monitoring measurements. Environ Health Perspect. 2005;113:192-200.
11. Watt JL, Stephen GS. Lymphocyte culture for chromosome analysis. En: Human Cytogenetic, a practical approach. Oxford England: IRI. Press LTD; 1986.
12. Duncan PH, Gochman N, Cooper T, Smith E, Bayse D. A candidate reference method for uric acid in serum. I. Optimization and evaluation. Clin Chem. 1982;28:284-90.
13. Jaffé M. Über den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalen Harn erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins. Z Physiol Res Chem. 1986;10:391-400.
14. Varley H, Gowenlock AH, Bell M. Practical Clinical Biochemistry. vol. 1. 5th ed. London: Heinemann Medical Books; 1980.
15. Sorensen LF. The elimination of uric acid in man studied by means of C¹⁴ labelled uric acid. Scan J Clin Invest. 1960;12 (Supp 54):1-214.
16. Leathes JB. On diurnal and nocturnal variations in the excretion of uric acid J Physiol. 1906;35:125-30.
17. Coburn SP, Sirlin EM, Mertz ET. Metabolism of N15 labeled uric acid in Down's syndrome. Metabolism. 1968;17:560-2.
18. Ciompi ML, Bazzichi LM, Bertolucci D, Mazzoni MR, Barbieri P, Mencacci S, et al. Uric acid metabolism in two patients with coexistent Down's syndrome and gout. Clin Rheumatol. 1984;3: 229-33.
19. Nagyová A, Sustrová M, Raslová K. Serum lipid resistance to oxidation and uric acid levels in subjects with Down's syndrome. Physiol Res. 2000;49:227-31.
20. Zitnanová I, Korytár P, Aruoma OI, Sustrová M, Garaiová I, Muchová J, et al. Uric acid and allantoin levels in Down's syndrome: antioxidant and oxidative stress mechanisms? Clin Chem Acta. 2004;341:139-46.
21. Nishida YIA, Kobayashi M, Maruki K, Oshima Y. Renal impairment in urate excretion in patients with Down's syndrome. J Rheumatol. 1979;6:103-7.
22. Puukka R, Puukka M, Leppilampi M, Linna SL, Kouvalainen K. Erythrocyte adenosine deaminase, purine nucleoside phosphorylase and phosphoribosyltransferase activity in patients with Down's syndrome. Clin Chim Acta. 1982;126:275-81.
23. De Haan JB, Wolvetang EJ, Cristiano F, Iannello R, Bladier C, Kellner MJ, et al. Reactive oxygen species and their contribution to pathology in Down syndrome. Adv Pharmacol. 1997;38: 379-402.
24. Stapleton FB, Linshaw MA, Hassanein K, Gruskin AB. Uric acid excretion in normal children. J Pediatr. 1978;92:911-4.
25. Garcez ME, Peres W, Salvador M. Oxidative stress and hematologic and biochemical parameters in individuals with Down's syndrome. Mayo Clin Proc. 2005;80:1607-11.
26. Hellsten Y, Tullson PC, Richter EA, Bangsbo J. Oxidation in human skeletal muscle during exercise. Free Radic Biol Med. 1997;22:169-74.
27. Owen-Smith B, Quiney J, Read J. Salivary urate in gout, exercise, and diurnal variation. The Lancet. 1998;351:1932.
28. Slater PE, Kaufmann NA, Friedlander Y, Stein Y. Effects of smoking and physical activity on serum uric acid in a Jerusalem population sample. Ann Hum Biol. 1985;12:179-84.
29. Grootvel M, Halliwell B. Measurement of allantoin and uric acid in human body fluids. A potential index of free-radical reactions in vivo? Biochem J. 1987;243:803-8.
30. Martens ME, Storey BT, Lee CP. Generation of allantoin from the oxidation of urate by cytochrome c and its possible role in Reye's syndrome. Arch Biochem Biophys. 1987;253:91-6.