

Effect of Uric Acid–Lowering Agents on Endothelial Function

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Lea Borgi, Ciaran McMullan, Ann Wohlhueter, Gary C. Curhan, Naomi D. Fisher, John P. Forman

Abstract—Higher levels of serum uric acid are independently associated with endothelial dysfunction, a mechanism for incident hypertension. Overweight/obese individuals are more prone to endothelial dysfunction than their lean counterparts. However, the effect of lowering serum uric acid on endothelial dysfunction in these individuals has not been examined thoroughly. In this randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nonhypertensive, overweight, or obese individuals with higher serum uric acid (body mass index ≥ 25 kg/m² and serum uric acid ≥ 5.0 mg/dL), we assigned subjects to probenecid (500–1000 mg/d), allopurinol (300–600 mg/d), or matching placebo. The primary outcome was endothelium-dependent vasodilation measured by brachial artery ultrasound at baseline and 8 weeks. By the end of the trial, 47, 49, and 53 participants had been allocated to receive probenecid, allopurinol, and placebo, respectively. Mean serum uric acid levels significantly decreased in the probenecid (from 6.1 to 3.5 mg/dL) and allopurinol groups (from 6.1 to 2.9 mg/dL) but not in the placebo group (6.1 to 5.6 mg/dL). None of the interventions produced any significant change in endothelium-dependent vasodilation (probenecid, $7.4 \pm 5.1\%$ at baseline and $8.3 \pm 5.1\%$ at 8 weeks; allopurinol, $7.6 \pm 6.0\%$ at baseline and $6.2 \pm 4.8\%$ at 8 weeks; and placebo, $6.5 \pm 3.8\%$ at baseline and $7.1 \pm 4.9\%$ at 8 weeks). In this randomized, double-blind, placebo-controlled trial, uric acid lowering did not affect endothelial function in overweight or obese nonhypertensive individuals. These data do not support the hypothesis that uric acid is causally related to endothelial dysfunction, a potential mechanism for development of hypertension. (*Hypertension*. 2017;69:243–248. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08488.)

Key Words: allopurinol ■ blood pressure ■ probenecid ■ uric acid

Many studies have found an increased risk of hypertension among those with higher serum uric acid levels. In a recent meta-analysis of 25 studies, a 1 mg/dL higher serum uric acid was independently associated with a 15% higher risk of developing hypertension.¹ In addition, hyperuricemia was associated with endothelial dysfunction, a known risk factor for hypertension and cardiovascular disease (CVD), in both hypertensive and nonhypertensive individuals.^{2–5} Animal studies suggest that uric acid produces an increase in blood pressure due in part to endothelial dysfunction.⁶ Taken together, higher levels of uric acid may be causally associated with the development of hypertension in humans, and this may be mediated by endothelial dysfunction.

Several interventional studies have examined the effect of uric acid lowering on endothelial function in different populations. In a meta-analysis of 9 trials of hypertensive or normotensive individuals, allopurinol significantly improved endothelial function by 2.7% (assessed by either flow-mediated dilation or acetylcholine-mediated blood flow).⁷ None of these, however, were low risk-of-bias trials, and all but one included patients with substantial comorbidities (eg, heart

or renal failure and diabetes mellitus). In addition, the direct effects of allopurinol (known to be a powerful antioxidant) could not be distinguished from the effects of uric acid lowering. Thus, whether or not reducing uric acid levels can improve endothelial function among individuals without hypertension (and thereby potentially prevent hypertension) is uncertain.

We, therefore, conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effect of uric acid lowering on endothelial function among nonhypertensive individuals with uric acid levels ≥ 5 mg/dL.

Methods

Subjects

Potential subjects were recruited from the metropolitan Boston area using electronic and print advertisements and recruitment systems set up by Brigham and Women's Hospital and Partners Healthcare. This study aimed to address the potential role of uric acid as a modifiable risk factor for the new development of hypertension, potentially mediated by endothelial dysfunction. Thus, we enrolled participants who were overweight or

Received September 19, 2016; first decision October 4, 2016; revision accepted November 29, 2016.

From the Renal Division (L.B., C.M., A.W., G.C.C., J.P.F.) and Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension (N.D.F.), Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; and Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA (G.C.C., J.P.F.).

Correspondence to Lea Borgi, Renal Division, Brigham and Women's Hospital, 41 Ave Louis Pasteur, 121-C, Boston, MA 02115. E-mail lborgi@partners.org.

© 2016 American Heart Association, Inc.

Hypertension is available at <http://hyper.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08488

obese and who are, therefore, likely to have pre-existing endothelial dysfunction⁸ and who are at high risk for hypertension but without a current diagnosis of hypertension.

Therefore, inclusion criteria included a body mass index ≥ 25 kg/m² and serum uric acid level ≥ 5 mg/dL. Potentially eligible subjects were excluded if they were pregnant or had a history of hypertension (defined as any known history of hypertension, a systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, a diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, or use of antihypertensive drugs), diabetes mellitus, chronic liver disease (or abnormally elevated alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase), coronary heart disease, chronic kidney disease (defined as an estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m²),⁹ known active malignancy (except nonmelanoma skin cancer), or kidney stones.

After undergoing an initial phone screen, 549 individuals were invited for a screening visit where a study physician explained the study and performed a detailed history and physical examination. Information about medical history including medication use was obtained, as were measurements of blood pressure, serum uric acid, serum creatinine, liver function tests, and electrolytes. All subjects provided written informed consent. The study was approved by the Institutional Review Board at Brigham and Women's Hospital and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Study Design and Treatments

The study design is depicted in Figure 1. Willing and eligible subjects were scheduled for 3 additional visits after the initial screen, including a baseline visit (visit 1, after which study medication was provided), a check-up visit at 4 weeks (including pill count, symptom check, and laboratory studies to evaluate for adverse effects, such as liver function tests and serum creatinine), and a final visit at 8 weeks (visit 2, after which study medication was discontinued). The same assessments were performed at the baseline visit (visit 1) and the 8-week follow-up visit (visit 2). Assessments of endothelial function were performed (as described below) after an 8-hour fast.

Subjects were randomly assigned to be treated initially with either probenecid 500 mg once daily, allopurinol 300 mg once daily, or placebo once daily. Randomization was computer generated and stratified by race and sex. An unblinded Brigham and Women's Hospital's research pharmacist

performed the randomization; all other individuals were blinded to treatment assignment, including subjects, investigators, research nurses and research assistants, outcome assessors, and data analysts.

A 4-week supply of study drugs was provided at the baseline visit by the research pharmacist, with instructions to take 1 pill daily of the assigned drug, to be started after completion of the baseline procedures. All medications were formulated to be physically indistinguishable (ie, by sight, smell, and weight).

Participants returned for a check-up visit at 4 weeks, at which time serum uric acid was remeasured. The unblinded research pharmacist viewed the serum uric acid result and provided the subject with the subsequent 4-week supply of medication. This second 4-week supply of medication included instructions to take 2 pills per day (one from each of two bottles); if the serum uric acid was < 3 mg/dL, those in the allopurinol group received 1 bottle of allopurinol (300 mg) and 1 bottle of placebo, whereas if the serum uric acid was ≥ 3 mg/dL, the research pharmacist provided 2 bottles that each contained allopurinol (300 mg, for a total daily dose of 600 mg). A similar strategy was used for subjects in the probenecid arm (who took either 500 mg or 1000 mg daily during the second 4 weeks of the study, depending on serum uric acid concentration at the 4-week check-up visit). Subjects in the placebo arm were provided with 2 bottles of placebo. Study staff contacted subjects weekly to ascertain side effects and compliance with study medication. Study treatments were discontinued after the visit at 8 weeks was completed.

Serum Uric Acid Levels

Serum uric acid was measured at the outpatient screening to determine study eligibility, as well as at baseline, at the 4-week check-up visit, and at the 8-week follow-up visit. The measurements were performed using the Roche Cobas c analyzer with a colorimetric uricase method (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) with an intra-assay coefficient of variation of 0.6% and an interassay coefficient of variation of 1.3%.

Endothelial Function

Subjects' endothelial function was assessed by ultrasound in the morning of the baseline and 8-week visits. Caffeine and alcohol were restricted for at least 12 hours and food for 8 hours before the procedure. Brachial artery diameter was measured by 1 experienced technician under basal conditions and during reactive hyperemia after 5-minute ischemic occlusion, using a methodology recommended by the International Brachial Artery Reactivity Task Force.¹⁰ This flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation (EDV) of the brachial artery, expressed as a percent change of brachial luminal diameter, occurs at 1 minute of reactive hyperemia and is mediated by NO. Endothelium-independent vasodilation (EIV) was assessed by measuring brachial artery diameter under basal conditions and 3 minutes after administration of sublingual nitroglycerin (0.4 mg); this measurement serves as a control for underlying vascular smooth muscle cell function. Both the technician and reader were blinded to group assignment. Acquisition and analysis of the stored images were performed by the Brigham and Women's Ultrasound Core Laboratory

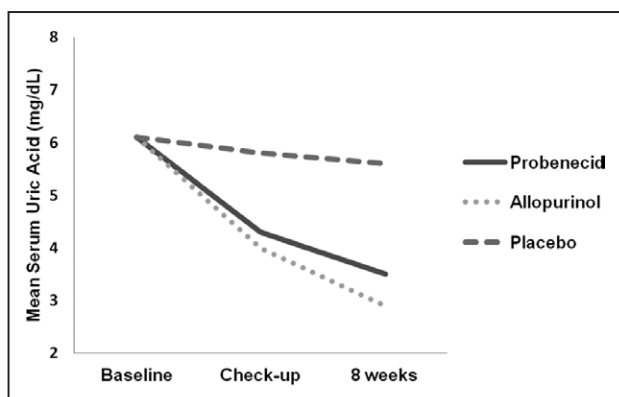


Figure 1. Randomization and follow-up of the study participants.

using software designed for this purpose by Medical Imaging Applications (Coralville, IA).

Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

Higher levels of uric acid are associated with endothelial dysfunction and development of diabetes mellitus.¹¹ Additionally, in hypertensive participants with normal glucose tolerance tests, uric acid is associated with 1-hour postload glucose.¹² Thus, we decided to analyze the association of uric acid lowering on homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), as a possible intermediate in the development of endothelial dysfunction. Serum glucose (mg/dL) and serum insulin (uIU/mL) were measured at visits 1 and 2 and used to compute the HOMA-IR index.¹³

Statistical Analysis

We compared participant's baseline characteristics by treatment assignment to assess the balance of potential confounder. We evaluated the change of EDV and EIV from baseline to 8 weeks as a continuous variable using a paired *t* test, after we confirmed a normal distribution in endothelial function assessments. We then compared the treatment groups using a 2-group *t* test. As a secondary analysis, we assessed the change of HOMA-IR from baseline to 8 weeks using a paired *t* test and a 2-group *t* test. We also assessed whether the change in EDV between groups differed according to sex, age, body mass index, race, and current smoking status. We also conducted additional sensitivity analyses in which we analyzed the effect of therapy on EDV according to tertile of uric acid. Finally, we evaluated the association of the 8-week change in uric acid level with corresponding changes in EDV and EIV using Pearson correlation coefficients. Statistical significance was set at a 2-tailed $P < 0.05$. All analyses were performed using the SAS statistical package (version 9.4; SAS Institute, Inc, Cary, NC).

Results

A total of 549 subjects were assessed for eligibility (Figure 1). Of these, 149 were randomly assigned to receive probenecid, allopurinol, or placebo. Four subjects discontinued the study before receiving study medication. A total of 120 subjects completed the study (40 assigned to probenecid, 35 to allopurinol, and 45 to placebo). There were no significant differences in serum uric acid levels or any other baseline covariates comparing subjects who completed the study with those who dropped out.

The mean (\pm SD) age of the randomized population was 41 ± 14 years and mean body mass index was 34 ± 6.3 kg/m². Mean uric acid level at baseline was 6.1 ± 0.9 mg/dL. There were no significant differences in baseline characteristics of randomized participants among the 3 groups (Table 1).

Serum uric acid levels decreased in both treatment groups as compared with placebo (Figure 2). Uric acid declined from a baseline mean of 6.1 to 4.3 mg/dL at 4 weeks and 3.5 mg/dL at 8 weeks in the probenecid group ($P < 0.001$) and from 6.1 mg/dL to 4.0 mg/dL at 4 weeks and 2.9 mg/dL at 8 weeks in the allopurinol group ($P < 0.001$).

In contrast, the mean serum uric acid level did not fall significantly in the placebo group (6.1 mg/dL at baseline and 5.6 mg/dL at 8 weeks; $P = 0.48$).

Table 1. Baseline Characteristics of Randomized Participants

Variable	Probenecid (n=47)	Allopurinol (n=49)	Placebo (n=53)	P Value
Age, y	37 (14)	43 (12.5)	41 (14)	0.08
Men, %	51	51	47	0.90
Body mass index, kg/m ²	33.4 (6.6)	35.7 (6.3)	33 (5.9)	0.07
White, %	58	65	62	0.50
Systolic BP, mm Hg	119 (11)	119 (12)	119 (10)	0.90
Diastolic BP, mm Hg	77 (7)	78 (8)	77 (7)	0.80
Serum calcium, mg/dL	9.7 (0.4)	9.5 (0.3)	9.6 (0.4)	0.07
Serum phosphate, mg/dL	3.5 (0.5)	3.5 (0.6)	3.5 (0.6)	0.90
eGFR, mL/min/1.73 m ²	102 (18)	99 (17)	102 (18)	0.50
HOMA-IR*	1.9 (1.6)	1.9 (1.3)	1.7 (1.1)	0.72
Current smoker, n	4	5	11	0.07

Values are given as mean (SD) unless otherwise specified. BP indicates blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; and HOMA-IR, homeostatic model assessment of insulin resistance.

*HOMA-IR is obtained by the following formula: (serum glucose \times serum insulin)/405.

There was no statistical difference in the 8-week change in EDV comparing probenecid with placebo ($P = 0.7$) or comparing allopurinol with placebo ($P = 0.06$; Figure 3). EDV in the probenecid group was 7.4% at baseline and 8.3% at 8 weeks; EDV was 7.6% at baseline in the allopurinol group and 6.2% at 8 weeks. The corresponding values in the placebo group were 6.5% and 7.1%. There were also no significant changes in EIV after uric acid lowering with either probenecid or allopurinol as compared with placebo (Figure 3).

We did not observe any significant effect of treatment on 8-week changes of insulin resistance as measured by the HOMA-IR index. HOMA-IR in the probenecid group was 1.9 at baseline and 1.8 at 8 weeks ($P = 0.5$); in the allopurinol group, it was 1.9 at baseline and 8 weeks ($P = 0.9$). There was no difference in the treatment group comparisons in the change in HOMA-IR ($P = 0.8$).

In addition, there were no significant interactions between treatment groups and sex, age, body mass index, race, or current smoking status with respect to endothelial function. Additionally, we did not find an interaction between treatment and tertile of baseline uric acid ($P = 0.52$). We also did not find any associations between 8-week changes in serum uric acid levels and corresponding changes in EDV and EIV (Pearson correlation coefficients of 0.07 for both).

Table 2 depicts adverse events between treatment arms. Abdominal discomfort was the most commonly reported adverse event. Rash was not more frequent with allopurinol than with placebo.

Discussion

In this randomized, double-blind, placebo-controlled trial of overweight and obese individuals with serum uric acid

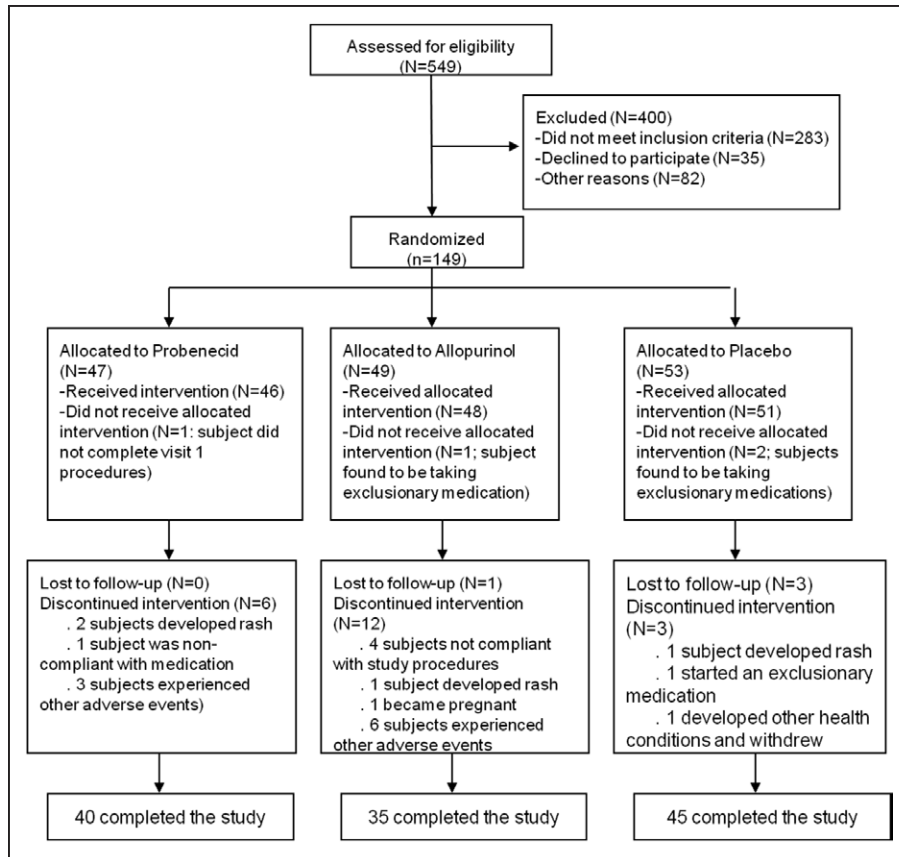


Figure 2. Change in serum uric acid levels from baseline to 8 wk.

≥5 mg/dL, we found that lowering serum uric acid levels did not improve endothelial function. Baseline endothelial function in our study was similar to that in other obese individuals without hypertension and was lower than has been reported in lean subjects.

Animal studies and in vitro studies suggest that hyperuricemia induces endothelial dysfunction. In a rat model of hyperuricemia induced by oxonic acid, for example, the rise in uric acid was associated with a decrease in serum nitrates and nitrites, and this adverse effect was reversed by allopurinol at 1 and 7 days ($P < 0.001$).⁶ In another experiment of cultured bovine aortic endothelial cells, addition of uric acid to the

culture media reduced NO produced in response to vascular endothelial growth factor.⁶

In addition, numerous human studies reported that higher levels of uric acid are associated with endothelial dysfunction in normotensive individuals.¹⁴⁻¹⁶ As a result of this observation, several trials were performed to assess the effect of lowering uric acid on endothelial function. In a meta-analysis of 9 trials by Kanbay et al,⁷ allopurinol treatment significantly increased endothelium-dependent vasodilation by 2.7% (95% confidence interval, 2.5–2.9%; $P < 0.001$). However, the analyzed studies consisted almost entirely of individuals with type 2 diabetes mellitus, congestive heart failure, or other diseases

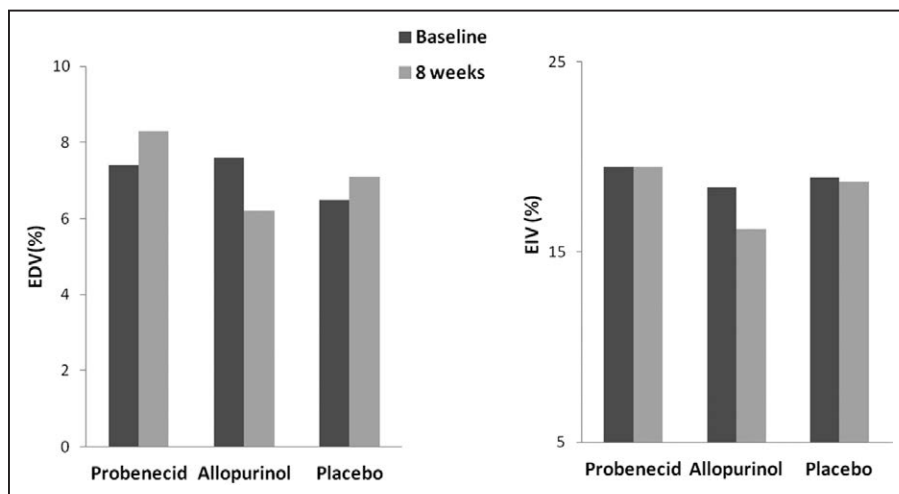


Figure 3. Changes in endothelium-dependent vasodilation (EDV) and endothelium-independent vasodilation (EIV) with serum uric acid lowering and with placebo.

Table 2. Adverse Events of Randomized Participants

Adverse Events	Probenecid (n=47)	Allopurinol (n=49)	Placebo (n=53)
Serious adverse events			
All	4	6	2
Rash	2	1	1
Elevated creatinine	1	3	0
Elevated liver enzymes	0	3	1
Decreased hematocrit	1	0	0
Minor adverse events			
All	16	36	25
Headache	3	2	2
Abdominal discomfort	1	6	5
Fatigue/sleepiness	4	4	2
Dizziness/lightheadedness	1	2	3
Nausea	2	3	3
Diarrhea	2	1	0
Flushing	1	0	1
Tingling in extremities	0	2	0
Decreased appetite	1	4	4
Altered taste	0	3	2
Joint pain	0	3	2
Other	1	6	3

and, therefore, did not pertain to the primary prevention of hypertension and CVD. In addition, most of these studies were unblinded and, therefore, were subject to potential bias. Only 1 trial included in the meta-analysis enrolled asymptomatic hyperuricemic participants; in that study, those receiving 300 mg of allopurinol per day for 4 months had improved EDV from 7.7% to 8.1% ($P=0.003$), as compared with hyperuricemic control subjects who received no intervention (EDV of 7.8–7.8 with $P=-0.52$).¹⁷ Although, like our trial, that study included asymptomatic patients with no known CVD, treatment was unblinded, and there were reporting inconsistencies in the number of subjects who received allopurinol. Only one of the trials included in the meta-analysis reported results with probenecid in addition to allopurinol.¹⁸ Similar to our trial, that study reported no improvement in EDV when uric acid was lowered with probenecid¹⁸; in contrast, they found an improvement in EDV with allopurinol, a finding consistently reported in patients with heart failure, and which the authors attributed to allopurinol's antioxidant effect on endothelial function in this population.

We found no effect of serum uric acid lowering for 8 weeks on endothelial function, despite effective lowering of uric acid and despite the presence of endothelial dysfunction in our participants at baseline. The endothelial function of our subjects at baseline was comparable to the endothelial function that was reported in other obese populations. As an example, Williams et al⁸ found lower EDV in obese participants

with no known CVD when compared with lean individuals (6.7% versus 9.7%).

Our study has several potential limitations. First, our participants were all overweight or obese, so our findings do not necessarily apply to a lean population. However, by enrolling overweight and obese subjects, we studied a population that had baseline endothelial dysfunction and was at high risk for developing hypertension and other cardiovascular and metabolic disorders. Thus, any beneficial effects of serum uric acid lowering in such individuals would be clinically important. Second, we studied obese adults, whereas profound effects of uric acid lowering (on blood pressure) were noted in obese adolescents,¹⁹ and adults may have stiffer arteries that are less amenable to the effects of treatment. However, in various trials of adults discussed earlier,⁷ allopurinol was found to improve endothelial function, even among adults with significant comorbidities^{2,17}; consequently, it is unlikely that the lack of effect found in our study resulted from inclusion of adults rather than adolescents.

Third, we recruited individuals with serum uric acid levels ≥ 5.0 mg/dL. It is possible that a population with a higher baseline serum uric acid could have had a benefit on endothelial function from uric acid-lowering therapy. However, epidemiological evidence suggests that the association of higher uric acid levels with worse endothelial function is continuous (as opposed to dichotomous at a certain uric acid threshold) and is present at levels of uric acid within the normal range (continuing below the cutoff we used for eligibility). Fourth, several subjects dropped out before completing the study, particularly in the allopurinol group, and this could have affected our statistical power. However, the change in EDV in the allopurinol group, although not statistically significant, corresponded to a reduction, rather than improvement, in endothelial function; therefore, it is unlikely that dropouts in the allopurinol group limited our ability to find a salutary effect.

Fifth, our study duration was limited to 8 weeks of treatment; it is conceivable that elevated uric acid levels produce endothelial dysfunction that requires a longer period of treatment to recover. However, most of the previous trials that found benefits from uric acid lowering treated for shorter durations than in our study. Our study also has several strengths in its double-blind, placebo-controlled design, and rigorous evaluation of endothelial function using gold-standard techniques.

In conclusion, in this randomized, double-blind, placebo-controlled trial of overweight or obese individuals with no known CVD, lowering serum uric acid with either probenecid or allopurinol did not improve endothelial function. Our findings are not consistent with the hypothesis that uric acid is a modifiable risk factor for endothelial dysfunction.

Perspectives

In summary, although hyperuricemia has been associated with endothelial dysfunction and hypertension, we did not find that lowering uric acid was associated with improvement in endothelial dysfunction in overweight/obese individuals, a population at high risk of developing hypertension. It is important to continue to study possible hypertension-modifiable risk factors given the increasing prevalence of this disease in the United States and in the world.

Acknowledgments

N.D. Fisher, G.C. Curhan, and J.P. Forman contributed to the conception and design of the study. All authors were involved in the analysis and interpretation of the data. L. Borgi designed and conducted the statistical analysis. L. Borgi worked on the drafting of the article, which was thoroughly reviewed and approved by all authors.

Sources of Funding

This study was funded by research grants 1R01HL105440-01, 1 UL1 TR 001110, 8 UL1 TR000170-05, and 1 UL1 RR025758-04.

Disclosures

None.

References

- Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, Li J. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9:e114259. doi: 10.1371/journal.pone.0114259.
- Kato M, Hisatome I, Tomikura Y, Kotani K, Kinugawa T, Ogino K, Ishida K, Igawa O, Shigemasa C, Somers VK. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. *Am J Cardiol*. 2005;96:1576–1578. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.068.
- Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1466–1471. doi: 10.1681/ASN.2005090949.
- Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim E, Bilgi M, Ulus T, Sezgin N, Muderrisoglu H. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract*. 2005;59:1276–1282. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00621.x.
- Tomiyama H, Higashi Y, Takase B, Node K, Sata M, Inoue T, Ishibashi Y, Ueda S, Shimada K, Yamashina A. Relationships among hyperuricemia, metabolic syndrome, and endothelial function. *Am J Hypertens*. 2011;24:770–774. doi: 10.1038/ajh.2011.55.
- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, Krotova K, Block ER, Prabhakar S, Johnson RJ. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67:1739–1742. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x.
- Kanbay M, Siriopol D, Nistor I, Elcioglu OC, Telci O, Takir M, Johnson RJ, Covic A. Effects of allopurinol on endothelial dysfunction: a meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2014;39:348–356. doi: 10.1159/000360609.
- Williams IL, Chowienzyk PJ, Wheatcroft SB, Patel AG, Sherwood RA, Momin A, Shah AM, Kearney MT. Endothelial function and weight loss in obese humans. *Obes Surg*. 2005;15:1055–1060. doi: 10.1381/0960892054621134.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461–470.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:257–265.
- Perticone F, Maio R, Tassone JE, Perticone M, Pascale A, Sciacqua A, Sesti G. Interaction between uric acid and endothelial dysfunction predicts new onset of diabetes in hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2013;167:232–236. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.12.065.
- Perticone F, Sciacqua A, Perticone M, Arturi F, Scarpino PE, Quero M, Sesti G. Serum uric acid and 1-h postload glucose in essential hypertension. *Diabetes Care*. 2012;35:153–157. doi: 10.2337/dc11-1727.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–419.
- Meléndez-Ramírez G, Pérez-Méndez O, López-Osorio C, Kuri-Alfaro J, Espinola-Zavaleta N. Effect of the treatment with allopurinol on the endothelial function in patients with hyperuricemia. *Endocr Res*. 2012;37:1–6. doi: 10.3109/07435800.2011.566235.
- Dogan A, Yarlioglu M, Kaya MG, Karadag Z, Dogan S, Ardic I, Dogdu O, Kilinc Y, Zencir C, Akpek M, Ozdogru I, Oguzhan A, Kalay N. Effect of long-term and high-dose allopurinol therapy on endothelial function in normotensive diabetic patients. *Blood Press*. 2011;20:182–187. doi: 10.3109/08037051.2010.538977.
- El Solh AA, Saliba R, Bosinski T, Grant BJ, Berbari E, Miller N. Allopurinol improves endothelial function in sleep apnoea: a randomised controlled study. *Eur Respir J*. 2006;27:997–1002. doi: 10.1183/09031936.06.00101005.
- Kanbay M, Huddam B, Azak A, Solak Y, Kadioglu GK, Kirbas I, Duranay M, Covic A, Johnson RJ. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1887–1894. doi: 10.2215/CJN.11451210.
- George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006;114:2508–2516. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117.
- Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012;60:1148–1156. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196980.

Novelty and Significance

What Is New?

- This is the first study to analyze the effects of uric acid-lowering agents in participants without significant comorbidities.
- This is a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

What Is Relevant?

- Uric acid lowering did not improve endothelial dysfunction in overweight or obese individuals with no known history of hypertension, diabetes mellitus, or cardiovascular disease.

Summary

In a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, uric acid lowering was not associated with endothelial dysfunction improvement in nonhypertensive, overweight/obese individuals.

Effect of Uric Acid–Lowering Agents on Endothelial Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Lea Borgi, Ciaran McMullan, Ann Wohlhueter, Gary C. Curhan, Naomi D. Fisher and John P. Forman

Hypertension. 2017;69:243-248; originally published online December 27, 2016;
doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08488

Hypertension is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2016 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0194-911X. Online ISSN: 1524-4563

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://hyper.ahajournals.org/content/69/2/243>

Data Supplement (unedited) at:

<http://hyper.ahajournals.org/content/suppl/2017/07/10/HYPERTENSIONAHA.116.08488.DC1>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Hypertension* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Hypertension* is online at:
<http://hyper.ahajournals.org/subscriptions/>

Efecto de los agentes reductores del ácido úrico sobre la función endotelial

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

Lea Borgi, Ciaran McMullan, Ann Wohlhueter, Gary C. Curhan, Naomi D. Fisher, John P. Forman

Resumen—Las concentraciones más altas de ácido úrico sérico se asocian independientemente con disfunción endotelial, un mecanismo de hipertensión incidente. Los individuos con sobrepeso/obesidad son más proclives a disfunción endotelial que sus homólogos delgados. Sin embargo, no se ha estudiado de manera exhaustiva el efecto de la reducción del ácido úrico sérico sobre la disfunción endotelial en estos individuos. En este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de individuos no hipertensos, con sobrepeso u obesidad y concentraciones más altas de ácido úrico sérico (índice de masa corporal ≥ 25 kg/m² y ácido úrico sérico $\geq 5,0$ mg/dl), asignamos a los sujetos a probenecid (500-1000 mg/d), alopurinol (300-600 mg/d) o placebo comparable. El criterio de valoración primario fue la vasodilatación dependiente del endotelio medida por ecografía de la arteria braquial al inicio del estudio y a las 8 semanas. Al final del estudio, 47, 49 y 53 participantes habían sido asignados a recibir probenecid, alopurinol y placebo, respectivamente. Las concentraciones medias de ácido úrico sérico descendieron de manera significativa en los grupos probenecid (de 6,1 a 3,5 mg/dl) y alopurinol (de 6,1 a 2,9 mg/dl), pero no en el grupo placebo (6,1 a 5,6 mg/dl). Ninguna de las intervenciones indujo ningún cambio significativo de la vasodilatación dependiente del endotelio (probenecid, $7,4 \pm 5,1\%$ al inicio del estudio y $8,3 \pm 5,1\%$ a las 8 semanas; alopurinol, $7,6 \pm 6,0\%$ a inicio del estudio y $6,2 \pm 4,8\%$ a las 8 semanas; y placebo, $6,5 \pm 3,8\%$ al inicio del estudio y $7,1 \pm 4,9\%$ a las 8 semanas). En este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, la reducción del ácido úrico no afectó la función endotelial en individuos no hipertensos con sobrepeso u obesos. Estos datos no avalan la hipótesis de que el ácido úrico tiene una relación causal con la disfunción endotelial, un posible mecanismo para la aparición de hipertensión. (ttt).

Palabras clave: alopurinol ■ presión arterial ■ probenecid ■ ácido úrico

Muchos estudios han hallado un mayor riesgo de hipertensión en aquellos con concentraciones más altas de ácido úrico sérico. En un metaanálisis reciente de 25 estudios, una concentración 1 mg/dl más alta de ácido úrico sérico mostró una asociación independiente con un riesgo 15% más alto de presentar hipertensión.¹ Además, la hiperuricemia se asoció con disfunción endotelial, un factor de riesgo conocido de hipertensión y enfermedad cardiovascular (ECV), tanto en individuos hipertensos como no hipertensos.²⁻⁵ Estudios en animales sugieren que el ácido úrico induce un aumento de presión arterial debido, en parte, a disfunción endotelial.⁶ En conjunto, las concentraciones más altas de ácido úrico se pueden asociar de manera causal con aparición de hipertensión en seres humanos, lo que puede ser mediado por disfunción endotelial.

Varios estudios intervencionistas han investigado el efecto de reducir el ácido úrico sobre la función endotelial en diferentes poblaciones. En un metaanálisis de 9 estudios de individuos hipertensos o normotensos, el alopurinol mejoró de manera significativa la función endotelial en un 2,7% (evaluada por dilatación mediada por flujo o flujo sanguíneo mediado por acetilcolina).⁷ Sin embargo, ninguno de ellos fue un estudio

de bajo riesgo de sesgo, y todos, salvo uno, incluyeron a pacientes con enfermedades concomitantes sustanciales (p. ej., insuficiencia cardíaca o renal y diabetes mellitus). Además, los efectos directos del alopurinol (conocido como un potente antioxidante) no se pudieron distinguir de los efectos del descenso del ácido úrico. Por consiguiente, es incierto si reducir las concentraciones de ácido úrico puede, o no, mejorar la función endotelial en individuos sin hipertensión (y, por consiguiente, prevenir potencialmente la hipertensión).

En consecuencia, llevamos a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para determinar el efecto de la reducción del ácido úrico sobre la función endotelial en individuos no hipertensos con concentraciones de ácido úrico ≥ 5 mg/dl.

Métodos

Sujetos

Se reclutó a posibles sujetos del área metropolitana de Boston utilizando avisos electrónicos e impresos, y sistemas de reclutamiento creados por el Brigham and Women's Hospital y

Recibido el 19 de septiembre de 2016; primera decisión el 4 de octubre de 2016; revisión aceptada el 29 de noviembre de 2016.

División Renal (L.B., C.M., A.W., G.C.C., J.P.F.) y División de Endocrinología, Diabetes e Hipertensión (N.D.F.), Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; y Channing Division of Network Medicine, Departamento de Medicina, Brigham and Women's Hospital y Harvard Medical School, Boston, MA (G.C.C., J.P.F.).

Correspondencia: Lea Borgi, Renal Division, Brigham and Women's Hospital, 41 Ave Louis Pasteur, 121-C, Boston, MA 02115. E-mail lborgi@partners.org.

© 2016 American Heart Association, Inc.

Se puede consultar *Hypertension* en <http://hyper.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08488

Partners Healthcare. El objetivo de este estudio fue considerar el posible papel del ácido úrico como factor de riesgo modificable de la aparición de hipertensión, posiblemente mediada por disfunción endotelial. Por consiguiente, enrolamos a participantes con sobrepeso u obesos y que, por consiguiente, es probable que tengan disfunción endotelial preexistente⁸ y que presentan alto riesgo de hipertensión, pero sin un diagnóstico actual de hipertensión.

Por lo tanto, los criterios de inclusión fueron índice de masa corporal ≥ 25 kg/m² y concentración de ácido úrico sérico ≥ 5 mg/dl. Se excluyó a sujetos potencialmente elegibles en caso de embarazo o antecedentes de hipertensión (definidos como cualquier antecedente conocido de hipertensión, presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg o uso de fármacos antihipertensivos), diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica (o elevación anormal de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa), enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica (definida como índice de filtración glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m²),⁹ diagnóstico de tumor maligno activo (excepto cáncer de piel distinto de melanoma) o litiasis renal.

Después de ser sometidos a un cribado telefónico inicial, se invitó a 549 individuos a una visita de selección, donde un médico del estudio explicó el estudio, y realizó una anamnesis y una exploración física detalladas. Se obtuvo información acerca de antecedentes personales, incluido uso de medicación, así como mediciones de presión arterial, ácido úrico sérico, creatinina sérica, pruebas funcionales hepáticas y electrolitos. Todos los sujetos dieron consentimiento informado por escrito. El estudio fue aprobado por el Consejo de Revisión Institucional del Brigham and Women's Hospital, y se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

Diseño y tratamientos del estudio

La Figura 1 ilustra el diseño del estudio. Se programaron 3 visitas adicionales en los sujetos dispuestos y elegibles después del cribado inicial, que incluyeron una visita inicial (visita 1, después de la cual se suministró la medicación del estudio), una visita de control a las 4 semanas (que incluyó recuento de píldoras, control de síntomas y estudios de laboratorio para evaluar efectos adversos, como pruebas funcionales hepáticas

y creatinina sérica) y una visita final a las 8 semanas (visita 2, tras la cual se suspendió la medicación del estudio). Se practicaron las mismas evaluaciones en la visita inicial (visita 1) y la visita de seguimiento a las 8 semanas (visita 2). Las evaluaciones de la función endotelial se realizaron (según se describe a continuación) después de un ayuno de 8 horas.

Los sujetos fueron aleatorizados a ser tratados inicialmente con probenecid 500 mg una vez por día, alopurinol 300 mg una vez por día o placebo una vez por día. La aleatorización se generó por computadora y se estratificó por raza y sexo. Un farmacéutico de la investigación no enmascarado del Brigham and Women's Hospital realizó la aleatorización; todos los demás individuos desconocían la asignación de tratamiento, incluidos sujetos, investigadores, enfermeras de investigación y asistentes de investigación, y analistas de datos.

En la visita inicial, el farmacéutico de la investigación proporcionó un suministro de los fármacos del estudio para 4 semanas, con instrucciones de tomar 1 píldora diaria del fármaco asignado, una vez completados procedimientos iniciales. Todas las medicaciones se formularon para que fueran físicamente indistinguibles (es decir, por aspecto, olor y peso).

Los participantes regresaron para una visita de control a las 4 semanas, en la que se volvió a medir el ácido úrico. El farmacéutico de la investigación no enmascarado observó el resultado del ácido úrico sérico y proporcionó al sujeto el suministro ulterior de 4 semanas de medicación. Este segundo suministro de medicación de 4 semanas incluyó instrucciones de tomar 2 píldoras por día (una de cada uno de dos frascos); si el ácido úrico sérico era < 3 mg/dl, aquellos asignados al grupo alopurinol recibían un frasco de alopurinol (300 mg) y 1 frasco de placebo, mientras que si el ácido úrico sérico era ≥ 3 mg/dl, el farmacéutico de la investigación entregaba 2 frascos que contenían, cada uno, alopurinol (300 mg, para una dosis diaria total de 600 mg). Se empleó una estrategia similar en los sujetos de la rama probenecid (que tomaron 500 mg o 1000 mg diarios durante las segundas 4 semanas del estudio según la concentración de ácido úrico sérico en la visita de control de las 4 semanas). Los sujetos de la rama placebo recibieron 2 frascos de placebo. El personal del estudio se comunicaba todas las semanas con los sujetos para verificar los efectos colaterales y el cumplimiento de la medicación del estudio. Los tratamientos del estudio se suspendieron después de completar la visita de las 8 semanas.

Concentraciones de ácido úrico sérico

La concentración de ácido úrico sérico se midió en el momento de la selección ambulatoria para determinar la elegibilidad para el estudio, así como en la visita inicial, la visita de control de las 4 semanas y la visita de seguimiento de las 8 semanas. Las mediciones se realizaron utilizando el analizador Roche Cobas c con un método colorimétrico de uricasa (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN), con un coeficiente de variación intraanálisis de 0,6% y un coeficiente de variación interanálisis de 1,3%.

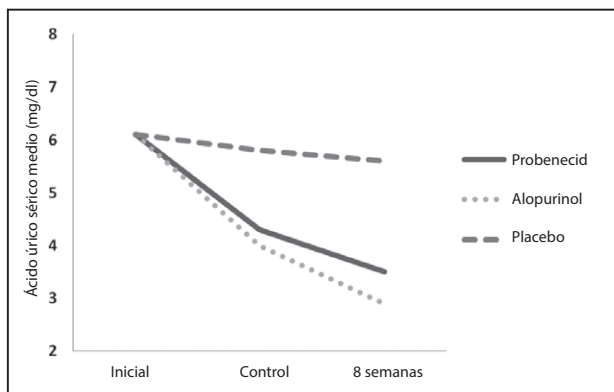


Figura 1. Aleatorización y seguimiento de los participantes del estudio.

Función endotelial

La función endotelial de los sujetos se evaluó por ecografía durante la mañana de las visitas inicial y de las 8 semanas. Se restringieron la cafeína y el alcohol durante no menos de 12 horas y los alimentos durante 8 horas antes del procedimiento. Un técnico experimentado midió el diámetro de la arteria braquial en condiciones basales y durante hiperemia reactiva tras 5 minutos de oclusión isquémica aplicando la metodología recomendada por la International Brachial Artery Reactivity Task Force (Grupo de tareas internacional sobre reactividad de la arteria braquial).¹⁰ Esta vasodilatación dependiente del endotelio (VDE) mediada por flujo de la arteria braquial, expresada como el porcentaje de cambio del diámetro luminal braquial, se produce a 1 minuto de hiperemia reactiva y es mediada por NO. La vasodilatación independiente del endotelio (VIE) se evaluó por medición del diámetro de la arteria braquial en condiciones basales y 3 minutos después de la administración de nitroglicerina (0,4 mg) por vía sublingual; esta medición sirve como control para la función de las células de músculo liso vascular subyacentes. Tanto el técnico como el lector desconocían la asignación de grupo. La adquisición y el análisis de las imágenes almacenadas fueron practicadas por el Brigham and Women's Ultrasound Core Laboratory (Laboratorio central de ecografía de Brigham and Women's Hospital) utilizando software diseñado para este propósito por Medical Imaging Applications (Coralville, IA).

Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina

Las concentraciones más altas de ácido úrico se asocian con disfunción endotelial y aparición de diabetes mellitus.¹¹ Además, en participantes hipertensos con pruebas de tolerancia a la glucosa normales, el ácido úrico se asocia con la glucosa 1 hora poscarga.¹² Por consiguiente, decidimos analizar la asociación del descenso del ácido úrico sobre el modelo homeostático de evaluación de resistencia a la insulina (HOMA-IR, *homeostatic model assessment of insulin resistance*), como un posible intermediario en la aparición de disfunción endotelial. Se midieron la glucosa sérica (mg/dl) y la insulina sérica (uUI/ml) en las visitas 1 y 2, y se las utilizó para calcular el índice HOMA-IR.¹³

Análisis estadístico

Comparamos las características basales de los participantes según la asignación a tratamiento para evaluar el equilibrio de posibles factores de confusión. Evaluamos el cambio de la VDE y la VIE desde el inicio del estudio hasta las 8 semanas como una variable continua utilizando una prueba *t* para datos emparejados, después de confirmar una distribución normal de las evaluaciones de función endotelial. Luego, comparamos los grupos de tratamiento mediante una prueba *t* para 2 grupos. Como análisis secundario, evaluamos el cambio de HOMA-IR desde el inicio del estudio hasta las 8 semanas con una prueba *t* para datos emparejados y una prueba *t* para 2 grupos. Asimismo, investigamos si el cambio de VDE entre los grupos difería en función del sexo, la edad, el índice de masa corporal, la raza y el estado de fumador actual. También realizamos

Tabla 1. Características de los participantes aleatorizados

Variable	Probene- cid (n = 47)	Alopurinol (n = 49)	Placebo (n = 53)	Valor <i>P</i>
Edad, años	37 (14)	43 (12,5)	41 (14)	0,08
Hombres, %	51	51	47	0,9
Índice de masa corporal, kg/m ²	33,4 (6,6)	35,7 (6,3)	33 (5,9)	0,07
Raza blanca, %	58	65	62	0,5
PA sistólica, mmHg	119 (11)	119 (12)	119 (10)	0,9
PA diastólica, mmHg	77 (7)	78 (8)	77 (7)	0,8
Calcio sérico, mg/dl	9,7 (0,4)	9,5 (0,3)	9,6 (0,4)	0,07
Fosfato sérico, mg/dl	3,5 (0,5)	3,5	3,5 (0,6)	0,9
IFGe, ml/min/1,73 m ²	102 (18)	99 (17)	102 (18)	0,5
HOMA-IR*	1,9 (1,6)	1,9 (1,3)	1,7 (1,1)	0,7
Fumador actual, n	4	5	11	0,07

Los valores se presentan como media (DE), a menos que especifique lo contrario. PA indica presión arterial; IFGe, índice de filtración glomerular estimado; y HOMA-IR, modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina.

*HOMA-IR se obtiene mediante la siguiente fórmula: (glucosa sérica × insulina sérica)/405.

análisis de sensibilidad adicionales en los que estudiamos el efecto del tratamiento sobre la VDE según el tercil de ácido úrico. Finalmente, evaluamos la asociación del cambio de la concentración de ácido úrico a las 8 semanas con los cambios correspondientes de VDE y VIE utilizando coeficientes de correlación de Pearson. La significación estadística se fijó en *P* < 0,05 bilateral. Todos los análisis se llevaron a cabo con el paquete estadístico SAS (versión 9.4; SAS Institute, Inc, Cary, NC).

Resultados

Se evaluó la elegibilidad en un total de 549 sujetos (Figura 1). De ellos, 149 fueron asignados aleatoriamente a recibir probenecid, alopurinol o placebo. Cuatro sujetos discontinuaron el estudio antes de recibir la medicación del estudio. Un total de 120 sujetos completaron el estudio (40 asignados a probenecid, 35 a alopurinol y 45 a placebo). No había diferencias significativas de las concentraciones de ácido úrico sérico ni de ninguna otra covariable inicial entre los sujetos que completaron el estudio y aquellos que lo abandonaron.

La media (± DE) de edad de la población aleatorizada fue de 41 ± 14 años, y el índice de masa corporal medio fue de 34 ± 6,3 kg/m². La concentración media de ácido úrico al inicio del estudio fue de 6,1 ± 0,9 mg/dl. No se observaron diferencias significativas de las características iniciales de los participantes aleatorizados entre los 3 grupos (Tabla 1).

Las concentraciones de ácido úrico sérico disminuyeron en ambos grupos de tratamiento en comparación con placebo (Figura 2). El ácido úrico declinó de una media inicial de 6,1 a

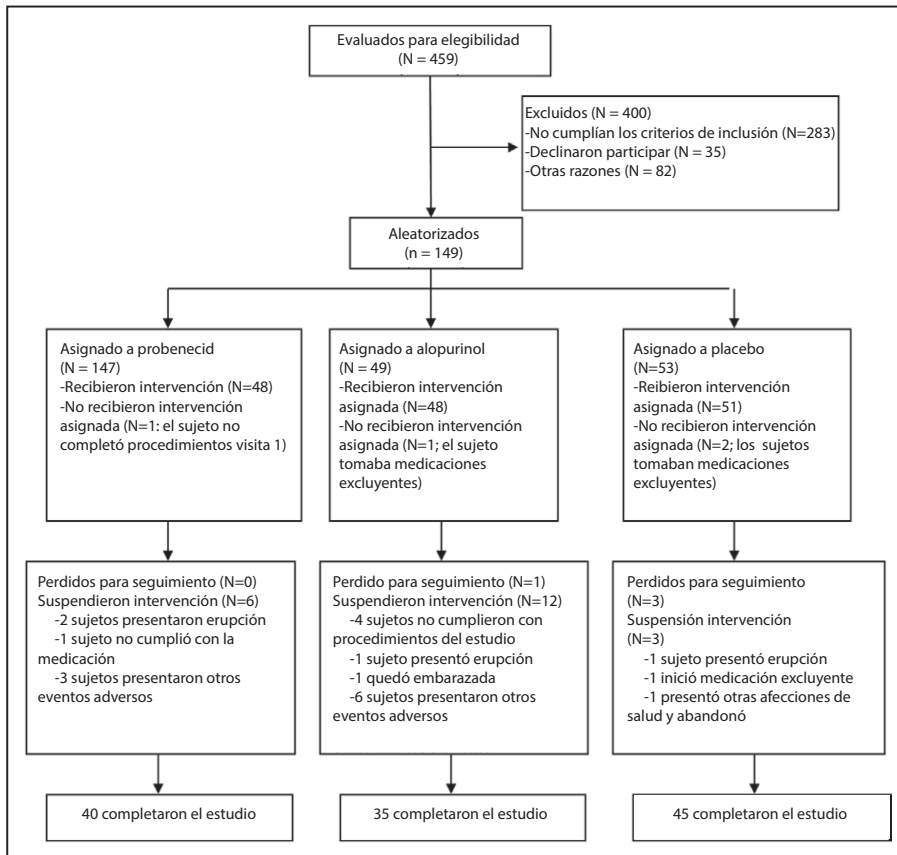


Figura 2. Cambio de las concentraciones de ácido úrico sérico desde el inicio del estudio hasta la semana 8.

4,3 mg/dl a las 4 semanas y a 3,5 mg/dl a las 8 semanas en el grupo probenecid ($P < 0,001$) y de 6,1 mg/dl a 4,0 mg/dl a las 4 semanas y 2,9 mg/dl a las 8 semanas en el grupo alopurinol ($P < 0,001$).

En cambio, la concentración media de ácido úrico sérico no se redujo de manera significativa en el grupo placebo (6,1 mg/dl al inicio del estudio y 5,6 mg/dl a las 8 semanas; $P = 0,48$).

No se observó ninguna diferencia estadística en el cambio de VDE a las 8 semanas al comparar probenecid con placebo ($P = 0,7$) ni al comparar alopurinol con placebo ($P = 0,06$; Figura 3). En el grupo probenecid, la VDE fue de 7,4% al inicio

del estudio y de 8,3% a las 8 semanas; en el grupo alopurinol, la VDE fue de 7,6% al inicio del estudio y de 6,2% a las 8 semanas. Los valores correspondientes del grupo placebo fueron 6,5% y 7,1%. Tampoco hubo cambios significativos de la VIE después de la reducción del ácido úrico con probenecid o con alopurinol, en comparación con placebo (Figura 3).

No detectamos ningún efecto significativo del tratamiento en los cambios a las 8 semanas de resistencia a la insulina, medida por el índice HOMA-IR. En el grupo probenecid, el HOMA-IR fue de 1,9 al inicio del estudio y de 1,8 a las 8 semanas ($P = 0,5$); en el grupo alopurinol, fue de 1,9 al inicio

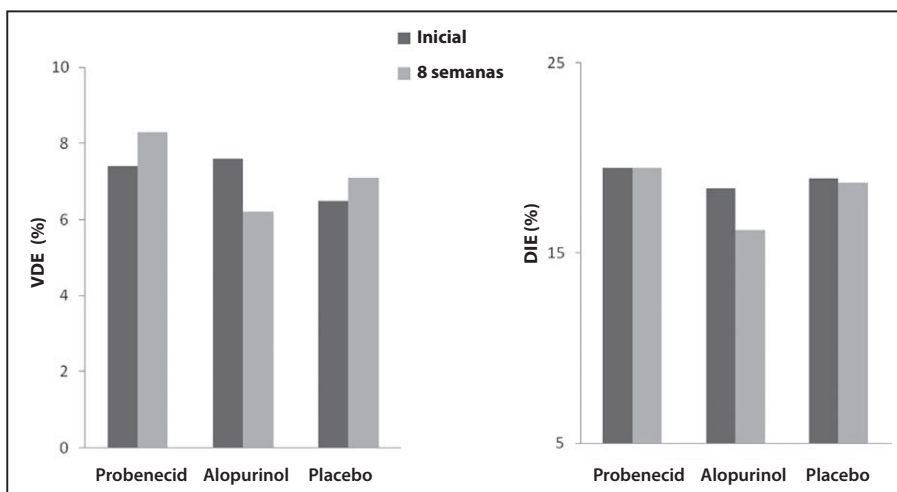


Figura 3. Cambios de la vasodilatación dependiente del endotelio (VDE) y de la vasodilatación independiente del endotelio (VIE) con reducción del ácido úrico sérico y con placebo.

Tabla 2. Eventos adversos de los participantes aleatorizados

Eventos adversos	Probenecid (n = 47)	Alopurinol (n = 49)	Placebo (n = 53)
Eventos adversos graves			
Todos	4	6	2
Erupción	2	1	1
Aumento de creatinina	1	3	0
Aumento de enzimas hepáticas	0	3	1
Descenso del hematocrito	1	0	0
Eventos adversos menores			
Todos	16	36	25
Cefalea	3	2	2
Malestar abdominal	1	6	5
Fatiga/somnolencia	4	4	2
Mareo/aturdimiento	1	2	3
Náuseas	2	3	3
Diarrea	2	1	0
Rubefacción	1	0	1
Hormigueo en las extremidades	0	2	0
Disminución del apetito	1	4	4
Alteración del gusto	0	3	2
Artralgias	0	3	2
Otro	1	6	3

del estudio y a las 8 semanas ($P = 0,9$). No se observó ninguna diferencia en las comparaciones de los grupos de tratamiento respecto del cambio del HOMA-IR ($P = 0,8$).

Además, no se halló ninguna interacción significativa entre grupos de tratamiento y sexo, edad, índice de masa corporal, raza o estado de fumador actual, con respecto a la función endotelial. Asimismo, no hubo una interacción entre tratamiento y tercil de ácido úrico inicial ($P = 0,52$). Tampoco observamos ninguna asociación entre los cambios a las 8 semanas de las concentraciones de ácido úrico sérico y los cambios correspondientes de VDE y VIE (coeficientes de correlación de Pearson de 0,07 para ambos).

La Tabla 2 presenta los eventos adversos entre las ramas de tratamiento. El evento adverso comunicado con mayor frecuencia fue el malestar abdominal. La erupción fue más frecuente con alopurinol que con placebo.

Discusión

En este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de individuos con sobrepeso y obesos, con ácido úrico sérico ≥ 5 mg/dl, observamos que el descenso de las concentraciones de ácido úrico sérico no mejoró la función endotelial. En nuestro estudio, la función endotelial inicial fue similar a la de otros individuos obesos sin hipertensión y más baja que la comunicada en sujetos delgados.

Estudios en animales y estudios in vitro sugieren que la hiperuricemia induce disfunción endotelial. Por ejemplo, en un modelo de rata de hiperuricemia inducida por ácido oxónico, el aumento del ácido úrico se asoció con una disminución de los nitratos y nitritos séricos, y este efecto adverso fue revertido por alopurinol en los días 1 y 7 ($P < 0,001$).⁶ En otro experimento de células endoteliales aórticas bovinas cultivadas, la adición de ácido úrico al medio de cultivo redujo el NO producido en respuesta al factor de crecimiento del endotelio vascular.⁶

Además, numerosos estudios en seres humanos comunicaron que las concentraciones más altas de ácido úrico se asociaban con disfunción endotelial en individuos normotensos.¹⁴⁻¹⁶ Como resultado de esta observación, se llevaron a cabo varios estudios para evaluar el efecto del descenso del ácido úrico sobre la función endotelial. En un metaanálisis de 9 estudios de Kanbay et al,⁷ el tratamiento con alopurinol aumentó de manera significativa la vasodilatación dependiente del endotelio en un 2,7% (intervalo de confianza del 95%, 2,5-2,9%; $P < 0,001$). Sin embargo, los estudios analizados incorporaron, casi por completo, a individuos con diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardíaca congestiva u otras enfermedades, y por consiguiente, no se relacionan con la prevención primaria de la hipertensión y la ECV. Además, la mayoría de estos estudios no fueron enmascarados y, por lo tanto, estuvieron sujetos a sesgo potencial. Solo 1 estudio incluido en el metaanálisis enroló a participantes hiperuricémicos asintomáticos; en ese estudio, los que recibieron 300 mg de alopurinol por día durante 4 meses tuvieron mejor VDE, de 7,7 a 8,1% ($P = 0,003$) que los sujetos control hiperuricémicos que no recibieron ninguna intervención (VDE de 7,8-7,8 con $P = -0,52$).¹⁷ Al igual que nuestro estudio, ese estudio incluyó pacientes asintomáticos sin diagnóstico de ECV, pero el tratamiento no fue enmascarado y hubo inconsistencias de informe en el número de sujetos que recibieron alopurinol. Solo uno de los estudios incluidos en el metaanálisis comunicó resultados con probenecid además de alopurinol.¹⁸ Como nuestro ensayo, ese estudio no comunicó mejoría de la VDE cuando se redujo el ácido úrico con probenecid¹⁸; en cambio, hallaron una mejoría de la VDE con alopurinol, un hallazgo comunicado de manera uniforme en pacientes con insuficiencia cardíaca, y que los autores atribuyeron al efecto antioxidante del alopurinol sobre la función endotelial en esta población.

No hallamos ningún efecto del descenso de ácido úrico sérico durante 8 semanas sobre la función endotelial, pese a la reducción efectiva del ácido úrico y pese a la presencia de disfunción endotelial en nuestros participantes al inicio del estudio. La función endotelial de nuestros sujetos al inicio del estudio era comparable con la función endotelial comunicada en otras poblaciones obesas. Por ejemplo, Williams et al⁸ hallaron VDE más baja en participante obesos sin diagnóstico de ECV cuando los compararon con individuos delgados (6,7% frente a 9,7%).

Nuestro estudio tiene varias limitaciones potenciales. En primer lugar, todos nuestros participantes tenían sobrepeso o eran obesos, de manera que nuestros resultados no son necesariamente aplicables a una población delgada. Sin embargo,

al enrolar sujetos con sobrepeso y obesos, estudiamos una población que tenía disfunción endotelial basal y alto riesgo de presentar hipertensión y otros trastornos cardiovasculares y metabólicos. Por consiguiente, cualquier efecto beneficioso del descenso de ácido úrico sérico en estos individuos sería importante desde el punto de vista clínico. En segundo lugar, estudiamos a adultos obesos, mientras que se observaron profundos efectos del descenso de ácido úrico (sobre la presión arterial) en adolescentes obesos,¹⁹ y los adultos pueden presentar arterias más rígidas que son menos sensibles a los efectos del tratamiento. Sin embargo, en diversos estudios de adultos comentados antes,⁷ se observó que el alopurinol mejoraba la función endotelial, aun en adultos con enfermedades concomitantes significativas^{2,17}; en consecuencia, es improbable que la falta de efecto observada en nuestro estudio se deba a la inclusión de adultos en lugar de adolescentes.

En tercer lugar, reclutamos a individuos con concentraciones de ácido úrico sérico $\geq 5,0$ mg/dl. Es posible que una población con un ácido úrico sérico inicial más alto pudiera tener un beneficio sobre la función endotelial por el tratamiento reductor de ácido úrico. Sin embargo, evidencia epidemiológica sugiere que la asociación de concentraciones más altas de ácido úrico sérico con peor función endotelial es continua (y no dicotómica a un cierto umbral de ácido úrico) y está presente con concentraciones de ácido úrico dentro del rango normal (y continúa por debajo del valor de corte que empleamos para la elegibilidad). En cuarto lugar, varios sujetos abandonaron antes de completar el estudio, sobre todo en el grupo alopurinol, y esto podría haber incidido en la potencia estadística. No obstante, el cambio de la VDE en el grupo alopurinol, aunque no fue estadísticamente significativa, correspondió a una reducción, más que a una mejoría, de la función endotelial; por lo tanto, es improbable que los abandonos en el grupo alopurinol limitaran nuestra capacidad de hallar un efecto beneficioso.

En quinto lugar, la duración de nuestro estudio se limitó a 8 semanas de tratamiento; es concebible que las concentraciones elevadas de ácido úrico provoquen disfunción endotelial cuya recuperación requiera un período de tratamiento más prolongado. Sin embargo, la duración del tratamiento fue más corta en la mayoría de los estudios previos que hallaron beneficios con la reducción del ácido úrico que en nuestro estudio. Nuestro estudio también tiene varios puntos fuertes por su diseño doble ciego, controlado con placebo, y la evaluación rigurosa de la función endotelial mediante técnicas de referencia.

En conclusión, en este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de individuos con sobrepeso u obesos sin diagnóstico de ECV, la reducción del ácido úrico sérico con probenecid o con alopurinol no mejoró la función endotelial. Nuestros resultados no son compatibles con la hipótesis de que el ácido úrico es un factor de riesgo modificable de disfunción endotelial.

Perspectivas

En resumen, aunque la hiperuricemia se ha asociado con disfunción endotelial e hipertensión, no hallamos que la reducción del ácido úrico se asociar con mejoría de la disfunción endotelial en individuos con sobrepeso/obesidad, una población

con alto riesgo de presentar hipertensión. Es importante continuar estudiando los posibles factores de riesgo modificables de hipertensión, dada la creciente prevalencia de esta enfermedad en los Estados Unidos y en el mundo.

Agradecimientos

N.D. Fisher, G.C. Curhan y J.P. Forman contribuyeron a la concepción y el diseño del estudio. Todos los autores participaron en el análisis y la interpretación de los datos. L. Borgi diseñó y llevó a cabo el análisis estadístico. Trabajó en el borrador del artículo, que fue revisado en su totalidad y aprobado por todos los autores.

Fuentes de financiamiento

Este estudio fue financiado por los subsidios para investigación 1R01HL105440-01, 1 UL1 TR 00110, 8 UL1 TR000170-05 y 1 UL1 RR025758-04.

Declaración de conflictos de interés

Ninguno.

Referencias

1. Wang J, Qin T, Chen J, LiY, Wang L, Huang H, Li J. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9:e114259. doi: 10.1371/journal.pone.0114259.
2. Kato M, Hisatome I, Tomikura Y, Kotani K, Kinugawa T, Ogino K, Ishida K, Igawa O, Shigemasa C, Somers VK. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. *Am J Cardiol*. 2005;96:1576–1578. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.068.
3. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1466–1471. doi: 10.1681/ASN.2005090949.
4. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim E, Bilgi M, Ulus T, Sezgin N, Muderrisoglu H. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract*. 2005;59:1276–1282. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00621.x.
5. Tomiyama H, Higashi Y, Takase B, Node K, Sata M, Inoue T, Ishibashi Y, Ueda S, Shimada K, Yamashina A. Relationships among hyperuricemia, metabolic syndrome, and endothelial function. *Am J Hypertens*. 2011;24:770–774. doi: 10.1038/ajh.2011.55.
6. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, Krotova K, Block ER, Prabhakar S, Johnson RJ. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67:1739–1742. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x.
7. Kanbay M, Siroopol D, Nistor I, Elcioglu OC, Telci O, Takir M, Johnson RJ, Covic A. Effects of allopurinol on endothelial dysfunction: a meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2014;39:348–356. doi: 10.1159/000360609.
8. Williams IL, Chowienczyk PJ, Wheatcroft SB, Patel AG, Sherwood RA, Momin A, Shah AM, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:257–265.
9. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461–470.
10. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:257–265.
11. Perticone F, Maio R, Tassone JE, Perticone M, Pascale A, Sciacqua A, Sesti G. Interaction between uric acid and endothelial dysfunction predicts new onset of diabetes in hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2013;167:232–236. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.12.065.
12. Perticone F, Sciacqua A, Perticone M, Arturi F, Scarpino PE, Quero M, Sesti G. Serum uric acid and 1-h postload glucose in essential hypertension. Dia-

- betes Care. 2012;35:153–157. doi: 10.2337/dc11-1727.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–419.
 14. Meléndez-Ramírez G, Pérez-Méndez O, López-Osorio C, Kuri-Alfaro J, Espinola-Zavaleta N. Effect of the treatment with allopurinol on the endothelial function in patients with hyperuricemia. *Endocr Res*. 2012;37:1–6. doi: 10.3109/07435800.2011.566235.
 15. Dogan A, Yarlioglu M, Kaya MG, Karadag Z, Dogan S, Ardic I, Dogdu O, Kilinc Y, Zencir C, Akpek M, Ozdogru I, Oguzhan A, Kalay N. Effect of long-term and high-dose allopurinol therapy on endothelial function in normotensive diabetic patients. *Blood Press*. 2011;20:182–187. doi: 10.3109/08037051.2010.538977.
 16. El Solh AA, Saliba R, Bosinski T, Grant BJ, Barbary E, Miller N. Allopurinol improves endothelial function in sleep apnoea: a randomised controlled study. *Eur Respir J*. 2006;27:997–1002. doi: 10.1183/09031936.06.00101005.
 17. Kanbay M, Huddam B, Azak A, Solak Y, Kadioglu GK, Kirbas I, Duranay M, Covic A, Johnson RJ. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1887–1894. doi: 10.2215/CJN.11451210.
 18. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006;114:2508–2516. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117.
 19. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012;60:1148–1156. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196980.

Novedad e importancia

¿Qué es nuevo?

- Este es el primer estudio que analiza los efectos de los agentes reductores del ácido úrico en participantes sin enfermedades concomitantes significativas.
- Este es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

¿Qué es relevante?

- La reducción del ácido úrico no mejoró la disfunción endotelial en individuos con sobrepeso u obesos sin antecedentes

conocidos de hipertensión, diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular..

Resumen

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, la reducción del ácido úrico no se asoció con mejoría de la disfunción endotelial en individuos no hipertensos con sobrepeso/obesidad.