

Ograniczenie spożycia fruktozy może zapobiegać hiperurykემii związanej z upośledzeniem filtracji kłębuszkowej i chorobami sercowo-naczyniowymi

prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec

Klinika Nefrologii i Transplantologii, Uniwersytet Medyczny, Białystok



Obserwacyjna praca Zapolskiego i wsp. [1] może wskazywać, że kwas moczowy jest ogniwem łączącym upośledzenie czynności nerek i stan zapalny oraz prozakrzepowy u pacjentów z zespołem metabolicznym i chorobą niedokrwienną serca. Badanie objęło 91 chorych, wybranych spośród osób

skierowanych na planową koronarografię, dlatego aż 89% badanych miało chorobę wieńcową potwierdzoną angiograficznie. Upośledzenie czynności nerek korelowało z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego we krwi. Jest to zjawisko znane u osób z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), ale grupa badanych charakteryzowała się prawidłowymi stężeniami kreatyniny i tylko nieznacznie zmniejszoną filtracją kłębuszkową (eGFR). Dodatkowo GFR wyliczona wg MDRD odnosi się do standardowej powierzchni ciała 1,73 m², co u osób otyłych może zaniżyć jej faktyczną wartość. Prawidłowa GFR nie wyklucza jednak zaburzenia wydzielania cewkowego, które może być niezależne od GFR. Dodatkowo wykazano korelację między stężeniem kwasu moczowego a stężeniem białka C-reaktywnego i fibrynogenu, które są wskaźnikami stanu zapalnego.

Kwas moczowy jest końcowym metabolitem przemiany puryn. Jest wytwarzany głównie w wątrobie z produktów spożywczych (mięso, owoce morza, produkty z dodatkiem fruktozy) i endogennych puryn (guanina i hipoksantyna, uwolnione z AMP, GMP i IMP). U większości ssaków kwas moczowy jest rozkładany przez urykazę do znacznie łatwiej rozpuszczalnej allantoiny, która jest wydalana z moczem. Człowiek nie wytwarza urykazy, więc jest zdany na wydalanie kwasu moczowego przez nerki (2/3) oraz jego rozkład przez bakterie w jelitach (1/3). Kwas moczowy jest wiązany przez białka zaledwie w 5%, więc aż 95% ulega przesączeniu w kłębuszkach. W cewce proksymalnej wchłania się zwrotnie ok. 90% przesączonego kwasu moczowego, który następnie jest wydzielany do płynu cewkowego. Z moczem wydalą

się tylko 10% przesączonego kwasu moczowego. Znacznie większe jest wchłanianie zwrotne kwasu moczowego wskutek zmniejszenia objętości krwi krążącej, np. po lekach moczopędnych pętlowych lub tiazydowych. Około 60% kwasu moczowego w ustroju ulega wymianie w ciągu doby.

Kwas moczowy we krwi jest w warunkach fizjologicznych antyoksydantem, ale po wnikięciu do komórki ma szkodliwe działanie, gdyż zwiększa wytwarzanie wolnych rodników, nasila stan zapalny, aktywuje układ renina–angiotensyna–aldosteron, stymuluje proliferację komórek mięśni gładkich naczyń i uszkadza śródbłonek [2]. Kwas moczowy może odgrywać rolę w patogenezie samoistnego nadciśnienia tętniczego, gdyż hiperurykemia prowadzi do zmian zapalnych w śródmiąszku nerek, co zwiększa sodowrażliwość [3]. Blokowanie urykazy u szczura wiązało się ze wzrostem stężenia kwasu moczowego i prowadziło do rozwoju nadciśnienia tętniczego sodowrażliwego oraz do uszkodzenia nerek, ze skurczem naczyń nerkowych i zaburzeniem autoregulacji. W populacyjnym badaniu ARIC wykonanym u ponad 13 000 osób wykazano, że nie tylko otyłość i zespół metaboliczny, ale sam wzrost stężenia kwasu moczowego o 1 mg/dl zwiększały ryzyko PChN o 7–11%, nawet po uwzględnieniu cukrzycy i nadciśnienia tętniczego [4]. W badaniu MDRD stężenie kwasu moczowego było związane z występowaniem i postępem PChN [5]. W wiedeńskich badaniach populacyjnych podwyższone stężenie kwasu moczowego było predyktorem obniżenia GFR w ciągu 7 lat obserwacji 21 457 zdrowych ochotników [6]. Kwas moczowy zasługuje na miano toksyny sercowo-naczyniowej [7], jest też predyktorem wystąpienia albuminurii w ciągu 6 lat u chorych na cukrzycę typu 1 [8]. Powstała hipoteza, że nadmierne spożycie fruktozy i zwiększone wytwarzanie kwasu moczowego może wywołać cukrzycę typu 2 [9].

U chorych z zespołem metabolicznym na toksyczne działanie kwasu moczowego nakłada się insulinooporność, ze zwiększeniem stężeń insuliny i insulinopodobny czynnik wzrostu 1 we krwi, które są czynnikami wzrostowymi, wy-

wołującymi hiperfiltrację i białkomocz. Insulina stymuluje czynnik transportujący kwas moczowy i nasila reabsorpcję sodu, co wiąże się ze zwiększonym wchłanianiem zwrotnym kwasu moczowego. Hiperinsulinemia podwyższa wewnątrzkomórkowe pH i napędza wymiennik Na/H, stymulując reabsorpcję cewkową anionów (w tym moczanów). Tkanka tłuszczowa trzewna wytwarza wiele cytokin, w większości prozapalnych. Jedną z nich jest inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu 1, który ma przede wszystkim działanie prozakrzepowe. Komórki tłuszczu obwodowego są korzystne, bo wydzielają głównie adiponektynę hamującą rozwój chorób sercowo-naczyniowych i postęp PChN.

Bardzo frapująca jest możliwość hamowania postępu PChN, nadciśnienia tętniczego, nefropatii cukrzycowej i miażdżycy poprzez obniżanie stężenia kwasu moczowego we krwi. Można to osiągnąć, ograniczając podaż w diecie związków purynowych (mięso, podroby) i dodawanej fruktozy, hamując oksydazę ksantynową (allopurinol) lub podając rekombinowaną urykazę (rasburiykaza).

Fruktoza jest jednym z najważniejszych produktów spożywczych, których przemiana wiąże się ze zwiększonym wytwarzaniem kwasu moczowego. Jej metabolizm w wątrobie jest szybszy niż glukozy, gdyż fruktokinaza, w przeciwieństwie do glukokinazy, nie podlega hamowaniu przez produkty reakcji przez nią katalizowanej. Prowadzi to do nadmiernego rozpadu ATP, z którego powstaje kwas moczowy. Reakcja ta zależy wyłącznie od ilości fruktozy docierającej do wątroby. Ostatecznym skutkiem nadmiaru fruktozy jest wzrost stężenia kwasu moczowego w organizmie. Glukoza jest mniej szkodliwa pomimo możliwości wytwarzania z niej energii i triglicerydów (podobnie jak z fruktozy). Od lat 60. XX wieku fruktoza jest produkowana w postaci syropu z kukurydzy. Jest to najśłodszy i najtańszy cukier, więc jest dodawany powszechnie do większości produktów spożywczych, z których do najważniejszych należą napoje bezalkoholowe, takie jak soki, cola i inne słodzone płyny. W ciągu ostatniego półwiecza w Stanach Zjednoczonych spożycie syropu fruktozowego z kukurydzy zwiększyło się ponad 20-krotnie. Fruktoza stanowi ok. 20% dziennego spożycia węglowodanów i 10% wszystkich źródeł energii [10]. Należy dążyć do ograniczenia spożycia produktów zawierających dodaną fruktozę. Jednocześnie warto zaznaczyć, że szkodliwe działanie fruktozy zawartej w owocach i miodzie jest znacznie ograniczone przez

obecne w tych produktach antyoksydanty i inne substancje o korzystnym działaniu dla zdrowia. Dieta z ograniczeniem fruktozy obniżała stężenia kwasu moczowego i poprawiała kontrolę ciśnienia u chorych z PChN [11]. Wstępne badania wykazały, że allopurinol spowalniał spadek GFR i zmniejszał ryzyko sercowo-naczyniowe w PChN [12].

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Zapolski T, Waciński P, Kondracki B, Rychta E, Buraczyńska MJ, Wysokiński A. Uric acid as a link between renal dysfunction and both pro-inflammatory and prothrombotic state in patients with metabolic syndrome and coronary artery disease. *Kardiologia Pol*, 2011; 69: 319–326.
2. Mohandas R, Johnson RJ. Uric acid levels increase risk for new-onset kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2008; 19: 2251–2253.
3. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: 1909–1919.
4. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol*, 2008; 19: 1204–1211.
5. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2007; 50: 239–247.
6. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2008; 19: 2407–2413.
7. Kanbay M, Sanchez-Lozada LG, Franco M et al. Microvascular disease and its role in the brain and cardiovascular system: a potential role for uric acid as a cardio-renal toxin. *Nephrol Dial Transplant*, 2010; 26: 430–437.
8. Jalal DI, Rivard CJ, Johnson RJ et al. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Nephrol Dial Transplant*, 2010; 25: 1865–1869.
9. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev*, 2009; 30: 96–116.
10. Gross LS, Li L, Ford ES, Liu S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr*, 2004; 79: 774–779.
11. Brymora A, Flisiński M, Goszka G, Johnson RJ, Manitius J. Improvement of blood pressure control after 6-week low fructose diet in patients with chronic kidney disease (CKD). *J Hypertens*, 2009; 27 (suppl. 4): 76.
12. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010; 5: 1388–1393.