ПИКОЧНА КИСЕЛИНА И СЪДОВО УВРЕЖДАНЕ ПРИ МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ

Г. Бекярова[1], К. Братоева[1] и Н. Бекяров[2]

[1]Катедра по патофизиология, [2]Клиника по неврология, Медицински факултет, Медицински университет – Варна

URIC ACID AND VASCULAR DISORDERS IN METABOLIC SYNDROME

G. Bekyarova[1], K. Bratoeva[1] and N. Bekyarov[2]

[1]Department of Pathophysiology, [2]Clinic of Neurology, Medical Faculty, Medical University – Varna

Резюме. *Повишената консумацията на висококалорични храни, и по-специално на фруктоза, в световен мащаб корелира позитивно с алармиращо нарастващата честота на затлъстяване, дислипидемии, метаболитен синдром и асоциираните с тях сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет тип 2. Има убедителни данни, че при повишен прием на фруктоза се повишава нивото на пикочната киселина в серума (хиперурикемия) при здрави лица и по-значително при възрастни със затлъстяване и метаболитен синдром. Фруктозоиндуцирата хиперурикемия повишава продукцията на свободни радикали, които инактивират бионаличния ендотелен азотен оксид и предизвикват ендотелна дисфункция, основен фактор в патогенезата на артериалната хипертония, захарния диабет и атеросклерозата. Данни от експериментални изследвания показват, че хиперурикемията има проинфламаторен, вазоконстриктивен и протромботичен ефект и стимулира ремоделирането на съдовете. Хиперурикемията е предиктор на захарния диабет, артериалната хипертония, атеросклерозата, които са компоненти на метаболитния синдром. Мониторирането на серумното ниво на пикочната киселина наред с това на възпалителни и атерогенни маркери при пациенти с метаболитен синдром е от особена важност за оценка на сърдечно-съдовия риск.*

Ключови думи: *пикочна киселина, оксидативен стрес, ендотелна дисфункция, метаболитен синдром*

Summary. *Increased consumption of high-calorie foods worldwide and fructose in particular, correlates positively with the alarming increase in the prevalence of obesity, dyslipidemia and metabolic syndrome and associated cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. An increasing body of evidence suggests that high fructose intake can lead to an increased serum level of uric acid (hyperuricemia) in healthy subjects, which is even more substantial in adults with obesity and metabolic syndrome. Moreover, fructose-induced hyperuricemia causes increased free radical formation, which leads to decreased bioavailability of endothelial nitric oxide and endothelial dysfunction, the latter being a major factor in the pathophysiology of arterial hypertention, diabetes mellitus and atherosclerosis. FFData from experimental studies indicate that increased uric acid levels have proinflammatory, vasoconstrictive and prothrombotic effect and may play a role in vascular remodeling. Hyperuricemia is a predictor of arterial hypertension, diabetes mellitus and atherogenic triglyceridemia, all identified as components of the metabolic syndrome. Therefore, monitoring of serum uric acid level along with inflammatory and atherogenic markers is essential for assessing cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome.*

Key words: *uric acid, oxidative stress, endothelial dysfunction, metabolic syndrome*

През новото хилядолетие метаболитният синдром (МС) придоби епидемични размери със сериозни последствия за здравето на хората и се превърна в едно от предизвикателствата към медицината и науката за хранене. Нарастващата честота на МС се свързва с променените хранителни навици, водещи до увеличаване честотата на

болестното свръхтегло, захарния диабет, дислипидемиите, сърдечно-съдовите заболявания, основни негови компоненти. Алармиращо нарастващата консумация на храни с високо съдържание на фруктоза предимно под формата на високофруктозен сироп от царевица, използван и наложен от инвазията на хранителновкусовата индустрия като подсладител, консервант, добавка в състава на сосове, безалкохолни напитки, тестени изделия и други готови храни, измести използването на традиционни продукти от растителен произход (сладка, сушени плодове, сиропи). Особено застрашени от нездравословните храни с високо фруктозно съдържание са подрастващите и диабетиците, които ги консумират като заместител на захарта.

Консумацията на храни с високо съдържание на фруктоза корелира с повишената заболяемост от диабет в световен мащаб [6, 8, 21]. Има убедителни данни, че високофруктозната диета се съпровожда с увеличаване продукцията на пикочна киселина (ПК) при здрави лица и по-значително при възрастни със затлъстяване и МС [1, 2, 8]. Мащабни епидемиологични изследвания показват, че хиперурикемията е свързана с широк спектър метаболитни нарушения и сърдечно-съдови заболявания, вкл. артериална хипертония, МС, коронарната и мозъчносъдовата болест, чиято честота опасно нараства в развитите и развиващите се страни, както и в България [1, 2].

Механизъм на фруктозоиндуцираната хиперурикемия

Фруктозата при нейното метаболизиране (за разлика от другите въглехидрати) бързо повишава продукцията на ПК. Основно в хепатоцитите фруктозата се фосфорилира до фруктозо-1-фосфат от фруктокиназа с използване на АТФ. Това е нерегулиран процес, който води до бързо изчерпване на АТФ и разграждане на АДФ до пикочна киселина чрез фруктозомедиирано активиране на АМФ диаминаза [29, 31]. Фруктозата не само повишава продукция на ПК, но също намалява екскрецията на ПК през бъбреците, което се свързва с индуцираната от нея инсулинова резистентност. Nakagawa и съавт. (2006) установяват, че намалявяне нивото на ПК с алопуринол и урикозурични препарати повлиява чувствителността към инсулин, както и други характеристики на МС, като хипертриглицеролемия, артериална хипертония и затлъстяване, при гризачи, хранени с фруктоза. Подобни проучвания при пациенти с артериална хипертония, бъбречни заболявания, захарен диабет тип 2 и затлъстяване показват, че хиперурикемията е независим рисков фактор за тези болести, а понижаване серумното нивото на ПК подобрява значително ендотелната функция [9, 12, 16, 25, 37].

Връзка между хиперурикемията и метаболитния синдром

Няколко възможни механизъма обясняват връзката между хиперурикемията и метаболитния синдром и неговите компоненти като затлъстяване, дислипидемия артериална хипертония, концентрация на С-реактивен протеин (CRP), ендотелна дисфункция. Известно е, че повишената продукция на ПК понижава нивото на ендотелния азотен оксид (NO). Той подобрява кръвотока в скелетните мускули и усвояването на глюкозата и е ключов медиатор за инсулиновото действие [18]. При хиперурикемия намалява бионаличността на NO, което води до намалено използване на инсулин в скелетната мускулатура. От друга страна, хиперурикемията се свързва с намалена екскреция на ПК през бъбреците при инсулинова резистентност [32]. Пикочната киселина, повишавайки NAD(P)H-оксидазата в адипоцитите, намалява секрецията на адипонектин и стимулира инсулиновата резистентност при затлъстяване. Установена е положителна връзка между високите плазмени нива на триглицеридите и хиперурикемията [10, 11, 13, 28] и едно от възможните обяснения е, че при синтез на триглицериди се повишава нуждата от NAD(P)H [10]. Синтезът на свободни мастни киселини в черния дроб е свързан с повишения синтез на пурини и като резултат от това – повишена продукция на ПК [24]. Установена е отрицателна корелация между ПК и HDL-C и вероятният механизъм е връзката между HDL-C и инсулиновата недостатъчност [13, 27].

Данни, публикувани неотдавна, показват, че хиперурикемията предхожда и повишава десетократно риска от затлъстяване, хиперинсулинемия, диабет, артериална хипертония, атеросклероза и други компоненти на МС [3].

Роля на хиперурикемията за съдовите увреждания

Като възможен механизъм за увреждане на съдовете при заболявания, свързани с МС, се сочат директният ефект на ендотелните функции, проинфламаторните и прооксидантни свойства на ПК, както и намалената NO продукция.

Пикочна киселина – намаляване на NO и стимулиране на ендотелната дисфункция

ПК е уникална молекула, тъй като притежава антиоксидантни и прооксидантни свойства. Антиоксидантните свойства са добре известни и включват способността на ПК да неутрализира свободните радикали (ROS), включително супероксидни, хидроксидни, пероксинитрит [4]. В ниски концентрации ПК има протекторно действие върху ендотелните клетки. Съществуват убедителни доказателства, че хроничната хиперурикемия предизвиква ендотелна дисфункция при пациенти с диабет, артериална хипертония, затлъстяване и др. Инкубирането на ендотелни клетки в разтвори с различни концентрации на ПК предизвиква намаляване на бионаличността на NO по дозозависим начин [22, 23]. Установена е намалена продукция на NO и ендотелна дисфункция при хиперурикемични плъхове. Според Nakagawa (2005), индуцираната от фруктозата хиперурикемия и ендотелната дисфункция се очертават като нов механизъм в развитието на МС. ПК чрез активиране на NAD(P)H-оксидазата повишава продукцията ROS в ендотелните и гладкомускулните клетки, които могат да инактивират NO и да предизвикат ендотелна дисфункция. От друга страна, ПК може да стимулира генерирането на ROS при взаимодействие с други оксиданти (пероксинитрит). Алопуринолът, като ксантиноксидазен инхибитор, понижава нивото на ПК и свободните радикали и има протективен ефект върху съдовия ендотел при патологични състояния с повишен оксидативен стрес (исхемия/реперфузионно увреждане на миокарда и др.). Доказано е, че ПК може да активира ензима аргиназа в ендотелните клетки, при което намалява нивото на аргинина, необходим за продукцията на NO [36]. ПК може директно да реагира с NO, като последният се инактивира като 6 аминоурацил [33]. Това води до ендотелна дисфункция особено в условията на оксидативен стрес и намалена антиоксидантна защита.

Пикочна киселина – стимулиране на вазоконстрикторни системи

ПК предизвиква ендотелна дисфункция не само чрез намаляване на вазодилататорния NO в ендотела, но и като активира експресията на ендотелин-1 (ЕТ-1). ПК повишава циклооксигеназа-2 (COX-2) в съдовите гладкомускулни клетки, при което се повишава продукцията на тромбоксан и др. вазоконстрикторни простагландини [32, 34]. При изследвания in vitro с клетъчни култури на съдови гладкомускулни клетки (сГМК) е установено, че ПК повишава експресията на ренин и на АТ-1 рецептори, продукцията на ангиотензин II (АТ-II) и серумното ниво на алдостерона. При високи концентрации на ПК се повишава експресията на ЕТ-1 в сГМК. Намаляването на ендотелната NO-зависима вазодилатация, както и повишената експресия на вазоконстриктори са основен механизъм в патогенезата на артериалната хипертония и на съдовите компликации при захарен диабет [27, 30]. При клинични изследвания е установен понижен вазодилатативен отговор на съдовете при стимулация с ацетилхолин [37].

Пикочната киселина медиира ремоделирането на съдовете

Хиперурикемията се свързва с развитието на атеросклероза, характеризираща се със задебеляване на съдовата стена, пролиферация на сГМК и стесняване на лумена на артериите. ПК, проникайки в сГМК, активира сигнални пътища като митоген- активираните протеинкинази (p44/42 MAPK и p38 MAPK) с последваща активация на транскрипционния нуклеарен фактор kappa-B (NF-kB). Това стимулира освобождаването на растежни фактори, вазоконстриктивни агенти, оксиданти и

компоненти на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. ПК повишава експресията на моноцит-хемоатракционния фактор-1 (MCP-1) хемокин, който стимулира макрофагеалната инфилтрация в атероматозните съдове, пролиферацията на сГМК и модификацията на екстрацелуларния матрикс и т.н., ремоделирането на съдовата стена при артериална хипертония и захарния диабет. Хиперурикемията при фруктозно натоварване се съпътства от повишена плазмена концентрация на триглицериди и понижено ниво на HDL, което стимулира атеросклерозата на коронарните и мозъчните съдове [5, 25]. Директното токсично действие на ПК върху съдовата стена, както и способността ù да активира тромбоцитите и тяхната адхезивност, стимулира протромботично състояние и повишава сърдечно-съдовия риск (мозъчен инсулт и миокарден инфаркт) [23].

Проинфламаторни механизми на хиперурикемия

Хиперурикемията повишава нивото на инфламаторните медиатори, като моноцитен хемоатракционен фактор-1 (MCP-1), на интерлевкини, включително IL-1, IL-6 и TNF-α, и стимулирайки съдовото възпаление, повишава сърдечно-съдовия риск [15, 19]. Повишеното ниво на CRP при хиперурикемия потиска експресията на ендотелната азотоксид-синтаза (eNOS) и уврежда ендотелната функция. Серумните нива на CRP корелират със степента на нискостепенното съдово възпаление при хора със затлъстяване и МС. Доказано е, че хроничното съдово възпаление е връзката между хиперурикемията и съдовото увреждане при пациенти с метаболитни и сърдечно-съдови заболявания [35]. Данни от наши експериментални изследвания демонстрират положителна корелация между нивото на ПК и високочувствителния CRP (hsCRP) при високофруктозно хранене (непубликувани данни). Повишените серумни нива на ПК и CRP при пациенти със сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет тип II са предиктор на повишения кардиометаболитен риск [32].

В ниски концентрации ПК е антиоксидант и може да протектира съдовете от увреждащото действие на свободните радикали. Във високи концентрации ПК предизвиква оксидативен стрес, ендотелна дисфункция и съдово възпаление, които способстват повече за увреждане на съдовете, отколкото за протектиране срещу развитието на сърдечно-съдовите заболявания. Хиперурикемията корелира с традиционни рискови фактори като възраст, затлъстяване, дислипидемии и др. [1, 33].

Хиперурикемията – маркер или предиктор на метаболитния синдром?

Проучванията през последното десетилетие показват, че повишеният прием на фруктоза в състава на подсладители на безалкохолни напитки, сокове, захарни изделия и готови храни от сладкарската индустрия е важен фактор за затлъстяване и МС. Фруктозата за разлика от другите захари (глюкоза) повишава серумното нивото ПК. Счита се, че хиперурикемията, индуцирана от повишената фруктозна консумация, повишава риска от сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет при подрастващи и възрастни [33]. Данните от експериментални и клинични изследвания показват, че ПК има проинфламаторен, вазоконстриктивен, протромботичен ефект, както и директен ефект върху съдовете и тяхното ремоделиране. Високите стойности на ПК в серума са предиктор на артериалната хипертония, захарния диабет, атерогенната триглицеридемия – основни компоненти на МС [4]. Има данни, че прилагането на антихипертензивните и липид-редуциращи средства в комбинация с понижаващи серумното ниво на ПК (алопуринол) намаляват риска от сърдечно-съдови заболявания. Мониторирането на стойностите на ПК в серума наред с тези на възпалителните и атерогенните маркери при пациенти с МС е от особена важност за оценка на сърдечно-съдовия риск.

Все още остава неизяснен въпросът дали хиперурикемията е независим рисков фактор, или просто маркер на сърдечно-съдово заболяване, предвид на неговите сложни и неизяснени взаимоотношения с други установени рискови фактори, като затлъстяване, дислипидемия, захарен диабет и метаболитен синдром.

Библиография

1. Груев, И. и А. Тончева. Хиперурикемията като сърдечно-съдов рисков фактор. – Мед. преглед, **47**, 2011, № 1, 11-14.
2. Григоров, Мл. Артериална хипертония. – Сърдечно-съдови заболявания **42**, 2011 № 2, 16-27.
3. Abdullah, A. R., H. A. Hasan et V. L. Raigangar. Analysis of the Relationship of Leptin, High-Sensitivity C-Reactive Protein, Adiponectin, Insulin, and Uric Acid to Metabolic Syndrome in Lean, Overweight, and Obese Young Females. – Metab. Syndr. Relat. Disord., **7**, 2009, 17-22.
4. Alvarez-Lario, B. et J. Macarrón-Vicente. Is there anything good in uric acid? – QJM, **104**, 2011, № 12, 1015-1024.
5. Balakumar, P. et al. Is it a risk factor for vascular endothelial dysfunction and associated cardiovascular disorders. – Current Hypertension Reviews, **5**, 2009, 1-6.
6. Bray, G. A. Fructose: should we worry? – Int. J. Obes. (Lond), **32**, 2008, Suppl 7:S, 127-31.
7. Bray, G. A., S. J. Nielsen et B. M. Popkin. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. – Am. J. Clin. Nutr., **79**, 2004, 537-543.
8. Brown, C. M., A. G. Dulloo et J-P Montani. Sugary drinks in the pathogenesis of obesity and cardiovascular diseases. – Int. J. Obesity, **32**, 2008, S28-S34.
9. Butler, R. et al. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. – Hypertension, **35**, 2000, 746-751.
10. Clausen, J. O. et al. Analysis of the relationship between fasting serum uric acid and the insulin sensitivity index in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. – Eur. J. Endocrinol., **138**, 1998, 63-69.
11. Conen, D. et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. – BMC Public Health, 2004, 4:9.
12. Doehner, W. et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. – Circulation, **105**, 2002, 2619-2624.
13. de Oliveira, E. P. et R. C. Burini. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. – Diabetol. Metab. Syndr., **4**, 2012, 4-12.
14. Erdogan, D. et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. – Int. J. Clin. Pract., **59**, 2005, 1276-1282.
15. Fang, J. et M. H. Alderman. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. – JAMA, **283**, 2000, № 18, 2404-2410.
16. Farquharson, C. A. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. – Circulation, **106**, 2002, 221-226.
17. Feig, D. I. et al. Hypothesis: uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. – Kidney Int., **66**, 2004, 281-287.
18. Johnson, R. J. et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. – Am. J. Clin. Nutr., **86**, 2007, 899-906.
19. Kang, D. H. et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. – J. Am. Soc. Nephrol., **16**, 2005, 3553-3562.
20. Khosla, U. M. et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. – Kidney Int., **67**, 2005, 1739-1742.
21. Kim, C. H. et Z. M. Younossi Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. – Clin. J. Med., **75**, 2008, № 10, 721-728.
22. Lippi, G. et al. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. – Clin. Chim. Acta., **392**, 2008, № 1-2, 1-7.
23. Longo-Mbenza, B. et al. Is hyperuricemia a risk factor of stroke and coronary heart disease among Africans? – Int. J. Cardiol., **71**, 1999, № 1, 17-22.
24. Matsuura, F. et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. – Metabolism. **47**, 1998, 929-933.
25. Nakagawa, T. et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. – J. Physiol. Renal. Physiol., **290**, 2006, 625-631.
26. Roy, D., M. Perreault et A. Marette. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent. – Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., **274**, 1998, E692-E69.
27. Schmidt, M. I. et al. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. – Metabolism, **45**, 1996, 699-706.
28. Schachter, M. Uric acid and hypertension. – Curr. Pharm. Des., **11**, 2005, 4139-4143.
29. Smith, C. M., L. M. Rovamo et K. O. Raivio. Fructose-induced adenine nucleotide catabolism in isolated rat hepatocytes. – Can. J. Biochem., **55**, 1977, 1237-40.
30. Sui, X. et al. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. – Metabolism, **57**, 2008, 845-852.
31. Stirpe, F. et al Fructose-induced hyperuricaemia. – Lancet, **2**, 1970, 1310-1311.
32. Strazzullo, P. et J. G. Puig. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? – Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., **17**, 2007, № 6, 409-414.
33. Tappy, L. et K. A. Lê. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. – Physiol. Rev., **90**, 2010, № 1, 23-46.
34. Wolin, M. S. Interactions of oxidants with vascular signaling systems. – Arterioscler Thromb. Vasc. Biol., **20**, 2000, № 6, 1430-1442.
35. Zapolski, T. et al. Uric acid as a link between renal dysfunction and both pro-inflammatory and prothrombotic state in patients with metabolic syndrome and coronary artery disease. – Kardiol. Pol., **69**, 2011, № 4, 319-326.
36. Zharikov, S. et al. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells. – Am. J. Physiol. Cell. Physiol., **295**, 2008, № 5, C1183-90.
37. Zoccali, C. et al. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. – J. Am. Soc. Nephrol., **17**, 2006, 1466-1471.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Доц. д-р Г. Бекярова, д.м.
Катедра по патофизиология
Медицински университет
ул. "Мариан Дринов" № 55
9000 Варна

✉ *Address for correspondence:*

Assoc. Prof. G. Bekyarova, MD, PhD
Department of Patophysilogy
Medical University
55 Marian Drinov, st.
9000 Varna