

Fruktoz, Ürik Asit ve Vasküler Etkileri



Dr. Belda Dursun
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Denizli



Fruktoz

- Fruktoz bir monosakkarittir, meyve ve bal gibi doğal besinlerde bulunur. Özellikle meyve suları ve kurutulmuş meyvelerde yoğun olarak bulunur.
- Birçok ülkede fruktozun ana kaynağı sükrozdur (sofra şekeri): %50 Glukoz + %50 Fruktoz
- Fruktozun diğer bir önemli kaynağı **yüksek- fruktozlu mısır şurubudur : %55 Fruktoz + %45 Glukoz**

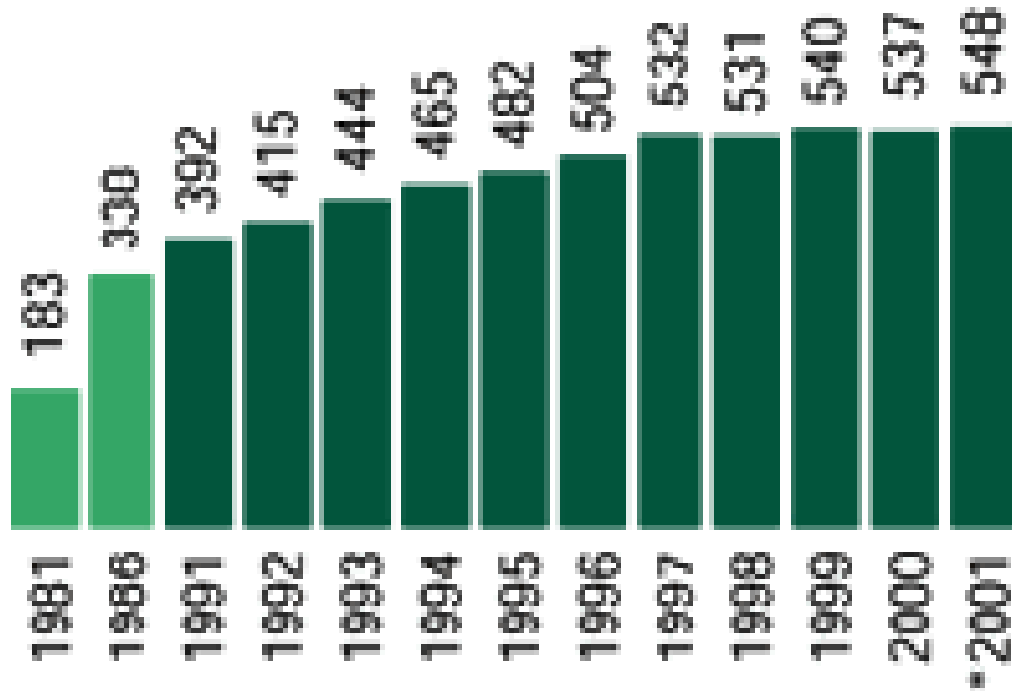
Yüksek-Fruktozlu Mısır Şurubu (MŞ)

- 1971'de keşfedilen mısır şurubu özellikle ABD'de ve giderek diğer ülkelerde gıda pazarına hızlı bir giriş yapmıştır:
 - Ucuz
 - İşlenmiş gıdalarda kullanılabilme özelliği (Şekerli içecek- yiyecekler, kraker, ketçap vs.)



Gıda Sektöründe Yüksek-Fruktozlu Mısır Şurubu Kullanımı

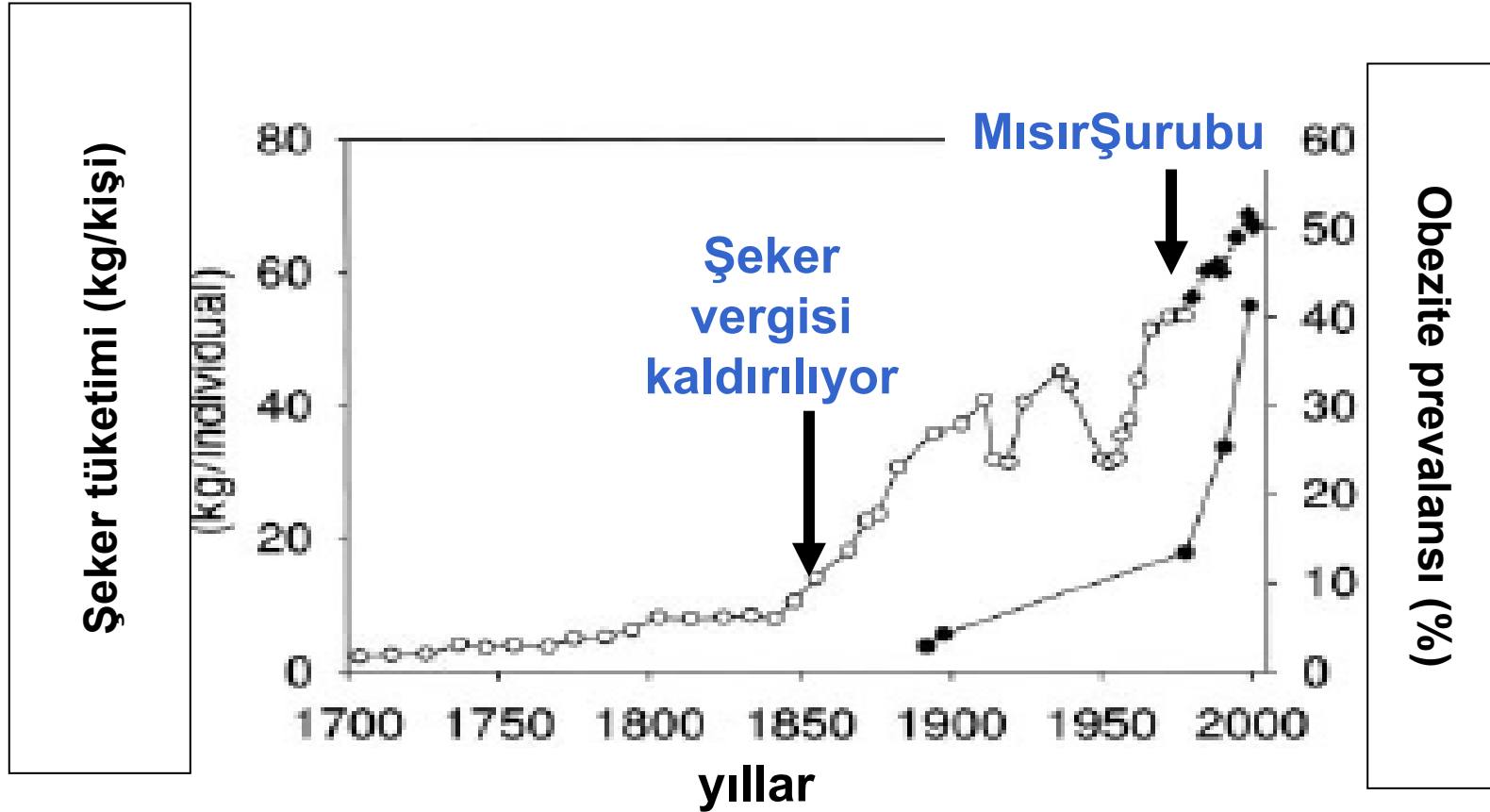
High-Fructose Corn Syrup Usage
Millions of Bushels



Source: USDA, ERS, Feed Outlook, Jan '02
*Marketing Year ending Aug 31, '02



Şeker Tüketimi/Obezite: Tarihsel Perspektif



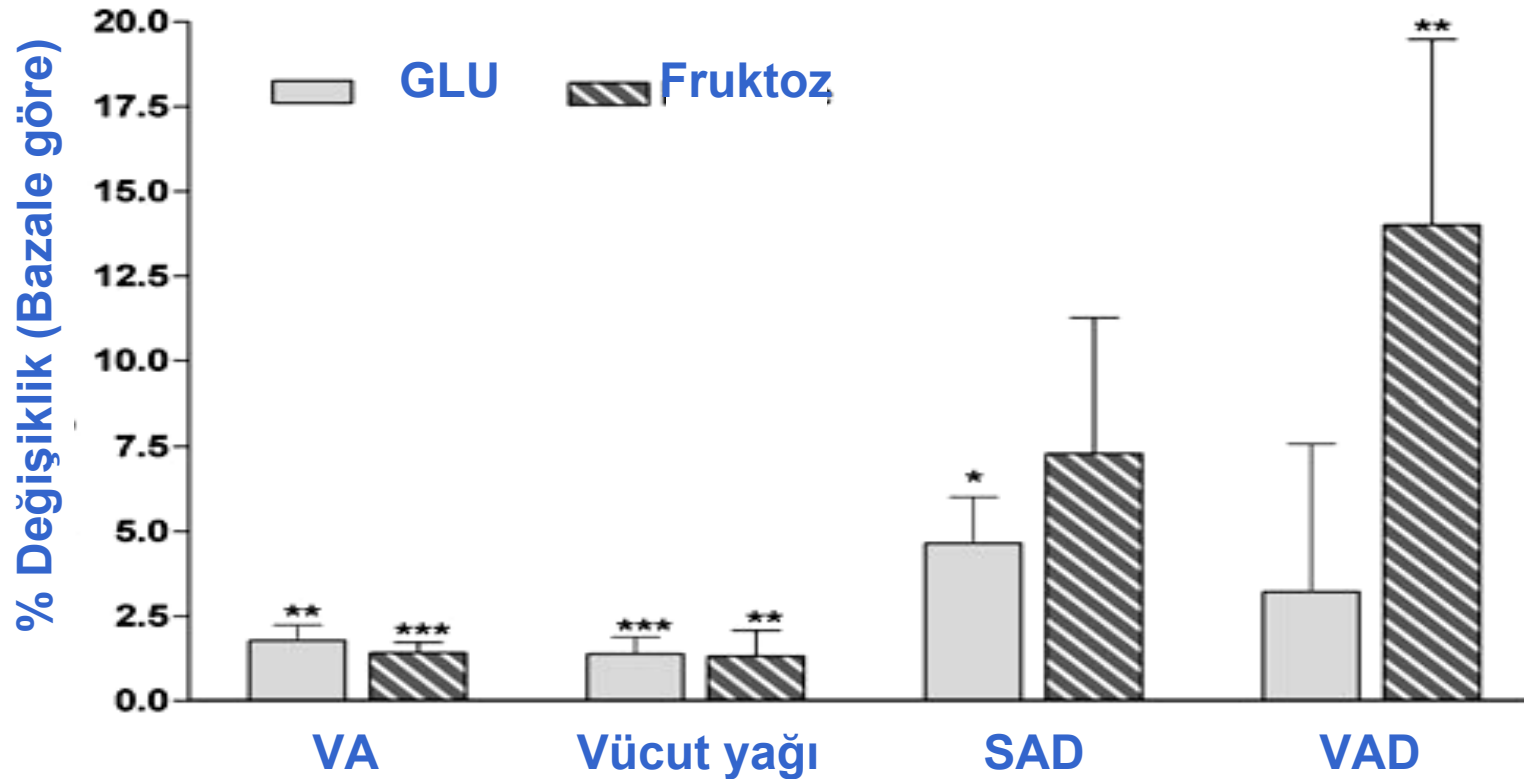
ABD ve İngiltere'de şeker tüketimi ve obezite

Şekerli-içecekler Metabolik Sendrom ve Tip 2 DM Riskini Arttırmaktadır

- **Meta-analiz:** Mayıs 2010 itibariyle Medline veritabanı, 11 prospektif kohort çalışma,
Şekerli-içecek alımı >1-2 adet/gün vs <1adet/ay
 - Tip 2 DM için: 310.819 katılımcı, 15.043 Tip 2 DM olgusu, RR: 1.26
 - MS için: 19.431 katılımcı, 5803 MS olgusu, RR 1.20

Fruktozun Visseral Yağ Dokusu, Lipid Metabolizması ve İnsülin Duyarlılığına Olumsuz Etkileri

Erişkin, VKİ (25-35 kg/m²), 8 hft süreyle enerji gereksiniminin %25'i şekerli içecekten, yemekle x3, Fruktoz vs Glukozlu, DEXA

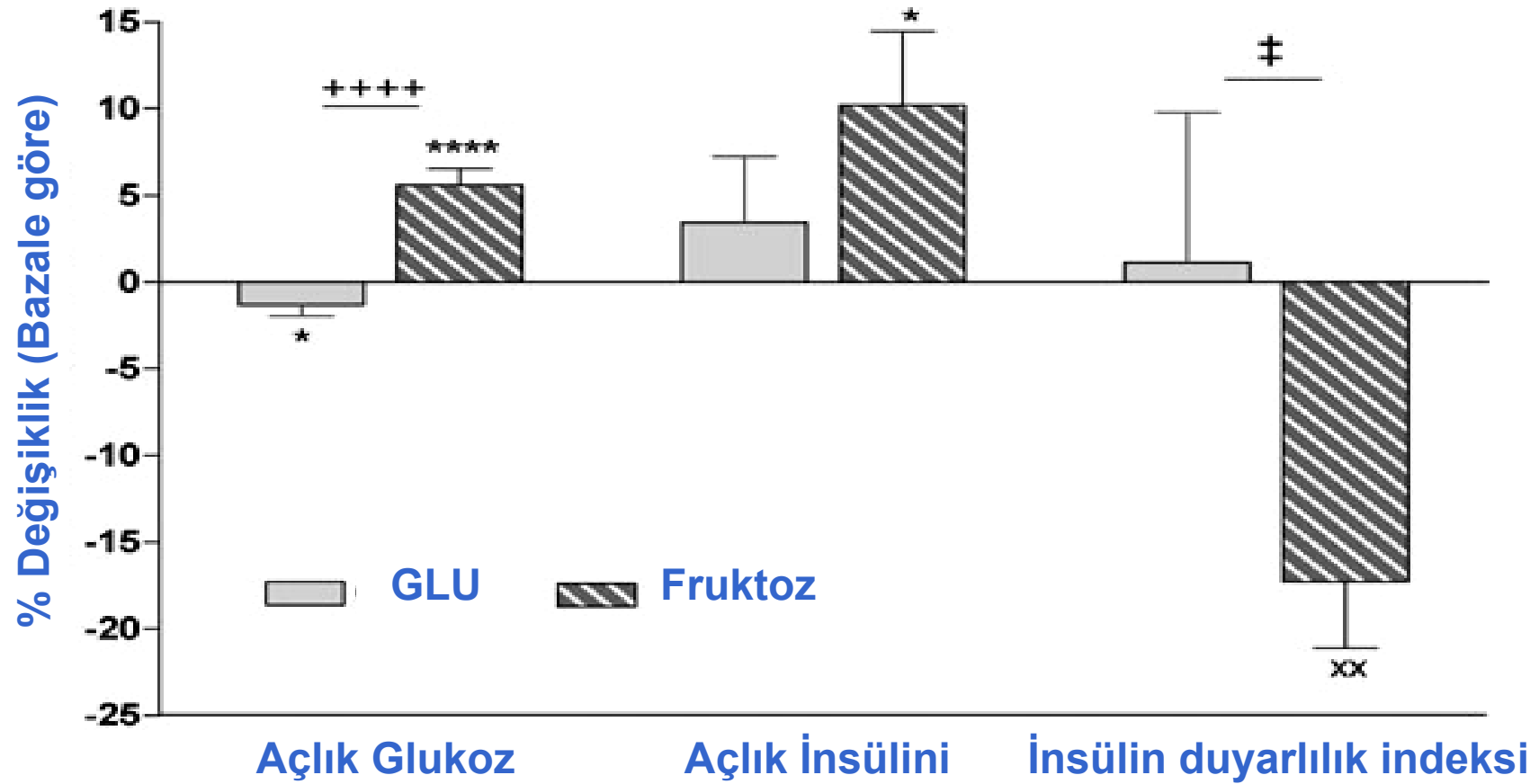


SAD: subkutan adipoz doku

VAD: Visseral adipoz doku

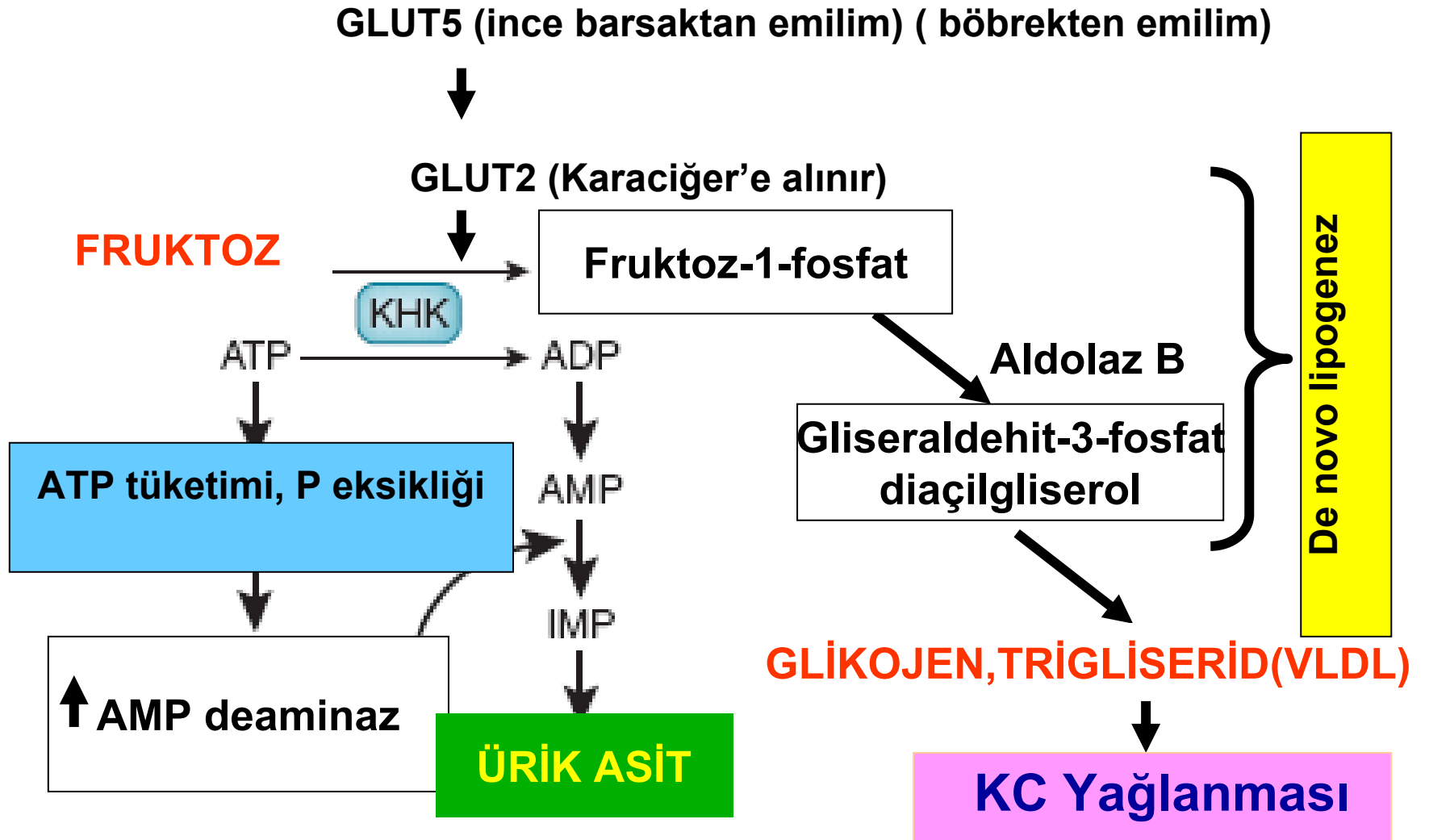
Stanhope KL. J Clin Invest 2009

Fruktozun Visseral Yağ Dokusu, Lipid Metabolizması ve İnsülin Duyarlılığına Olumsuz Etkileri



Fruktoz Metabolizması - KC

Fruktoz metabolizması primer olarak KC'de gerçekleşir



- Fruktoz metabolizmasının ürünleri **metabolik sendrom tablosu** ile benzerlik gösterir:

Fruktoz metabolizması glukoz metabolizmasından farklıdır:

- Daha hızlı
- KHK enzimi negatif geribildirim mekanizması ile regüle edilmez
- Aşırı alımda aşırı miktarda katabolize edilir, ATP tüketilir
- Glukoz ile birlikte alımı (hazır içecek-yiyecekler) barsakta fruktoz emilimini arttırır
- Yemekle birlikte alınan fruktoz hipotalamusta leptini baskılar, ghrelin baskılanmasını azaltır.....doyma hissi azalır, daha fazla yeme ihtiyacı oluşur

-Ürik asit açığa çıkar

Fruktozun ürik asit düzeylerine sinerjistik etkisi

FRUKTOZ:

- Karaciğerde ürik asit düzeyini arttırır
- Renal vazokonstriksiyon oluşturarak
- Laktat üreterek (yarışmacı inhibitör)
- Hiperinsülinemi oluşturarak



**Ürat atılımını
azaltır**

Hipotez:

**Fruktozun olumsuz kardiyovasküler etkileri
ürük asit aracılığıyla geliyor**

İnsanda genetik mutasyona bağlı olarak ürikaz enzimi eksiktir

Pürin metabolizması:

DNA



Pürin bazlar (adenozin, inozin)



Hipoksantin



Ksantin



Ürik Asit

Ürikaz



Allantoin

Ksantin Oksidaz
(KO)

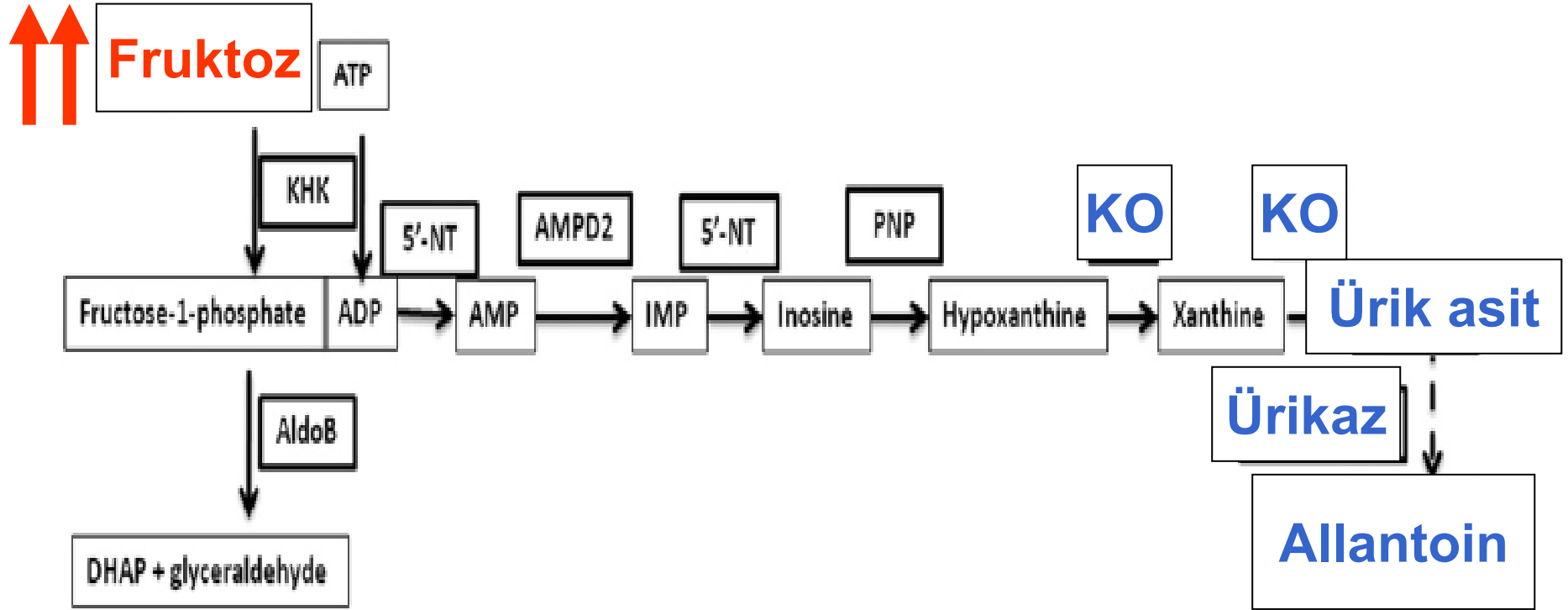
İnsan dışındaki memelilerin çoğunda ÜA allantoinine dönüştürülerek vücuttan atılır

Deneyysel Hiperürisemi Modellerii

Ürik asit düzeyini yükseltmek için: Oksonik asit (ürikaz inhibitöü)

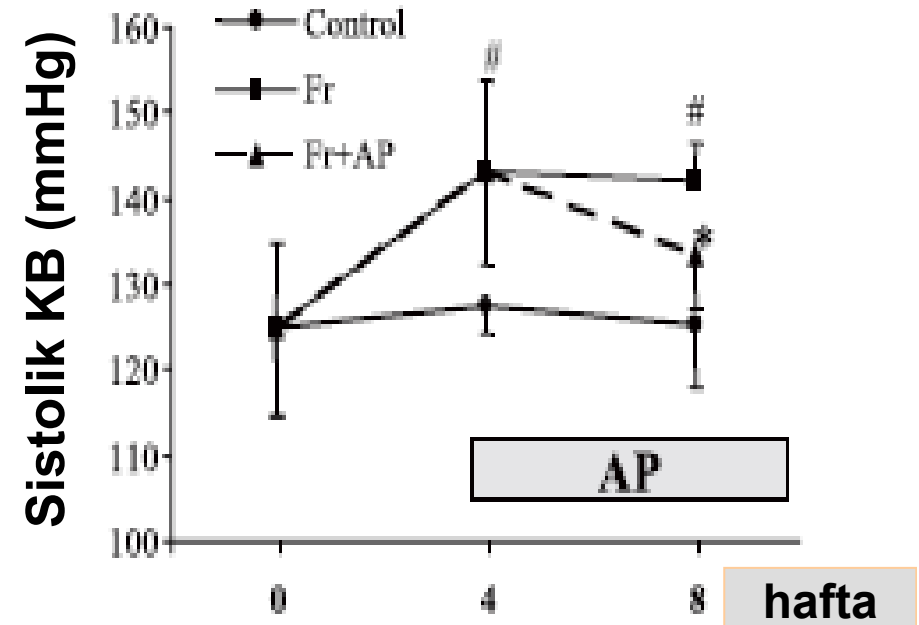
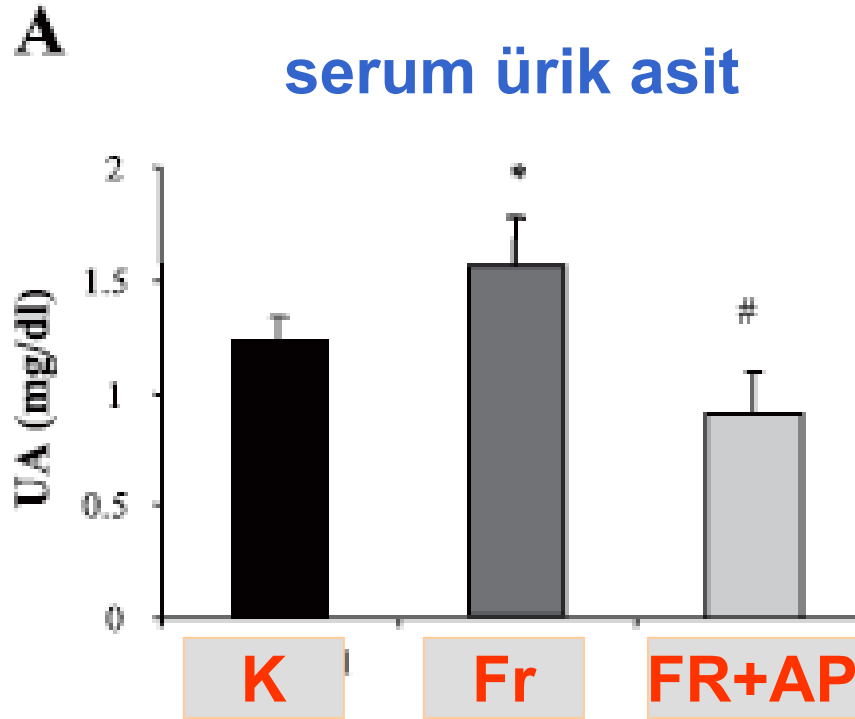
Ürik Asit düzeyini düşürmek için: 1.KO inhibitörü: Febuxostat, allopürinol

2.Ürikozürük ajan (Benzodiaron)



Fruktoz aracılı hipertansiyonda ürük asitin rolü

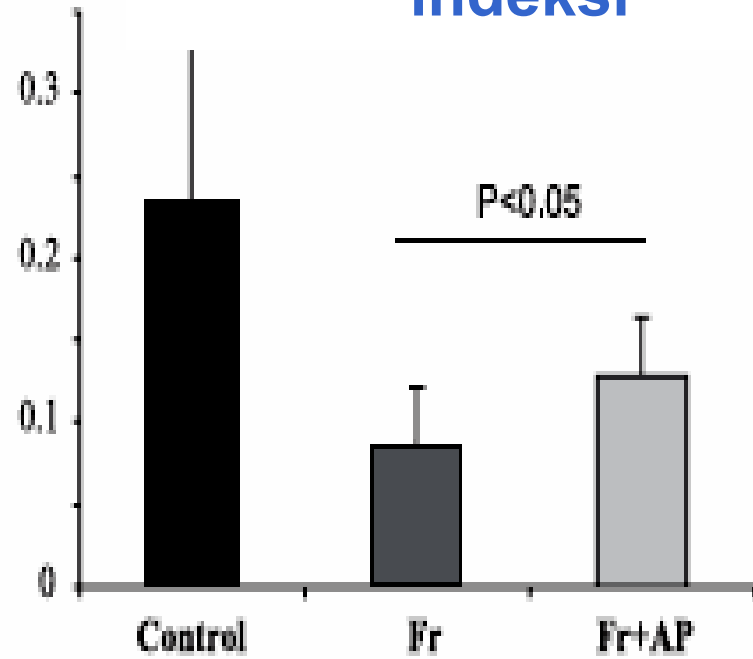
- Ratlarda 4 hft diyet: Kontrol :%46 nişasta, Fr: %60 fruktoz
- Ek 6 hft, Allopurinol :150mg/L içme suyunda,



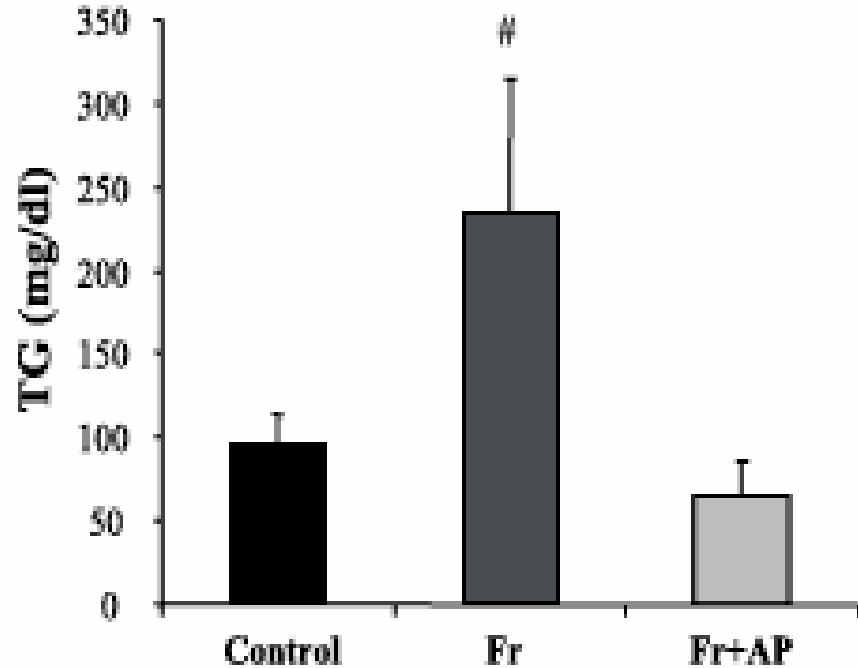
Allopürinol fruktozla beslenen ratlarda insülin rezistansı ve dislipidemiyi iyileştiriyor

- Ratlarda 4 hft diyet: Kontrol (K) :%46 nişasta, Fruktoz (F): %60 fruktoz
- Ek 6 hft, ksantin oksidaz inhibitörü Allopurinol (AP) :150mg/L içme suyunda,

C İnsülin sensitivite indeksi



D Triglicerid



Benzbromaron fruktozla beslenen ratlarda insülin rezistansı ve dislipidemiği iyileştiriyor

Ratlarda 4 hft diyet: 60 dekstroz (D) , %60 fruktoz (F), %60 F+B

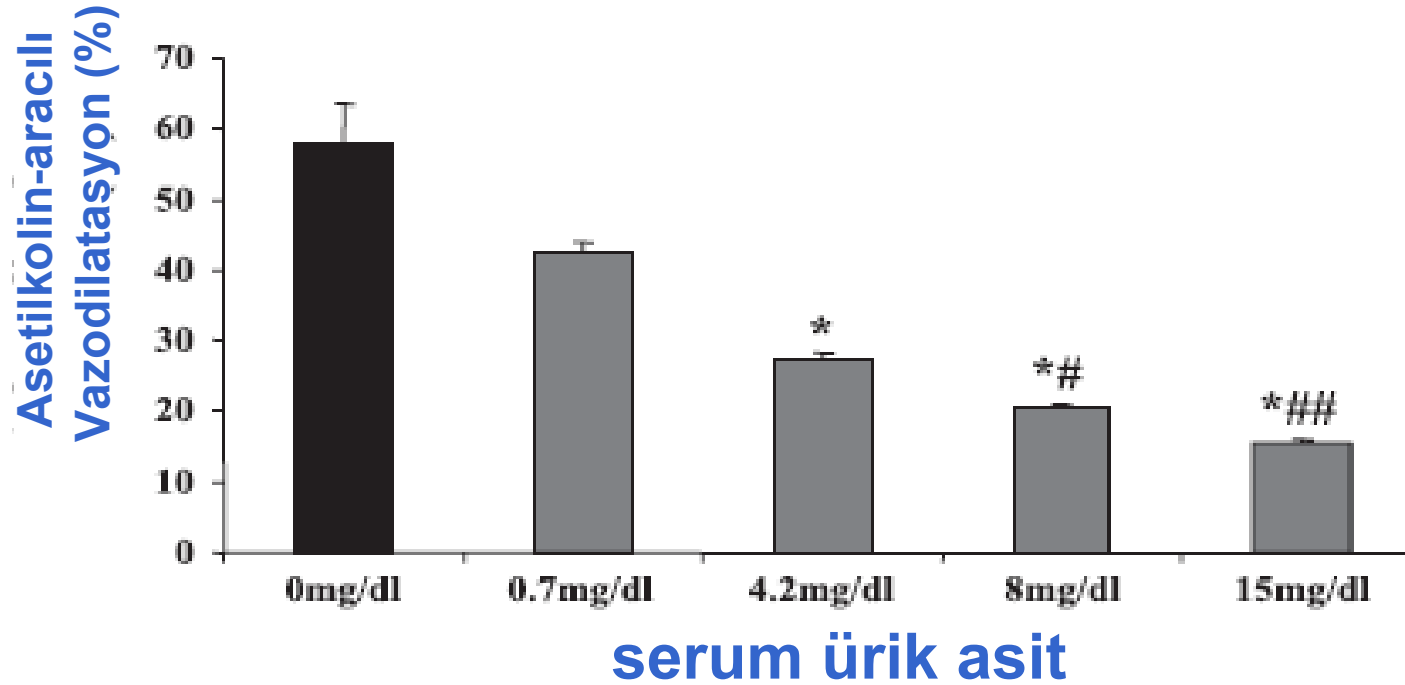
Benzbromaron (ürikoürük) ile

| | %60 D | %60 F | %60 F+B | |
|-------------------------------|---------|----------|----------|----------|
| Initial body weight, g | 144±7 | 144±5 | 144±7 | } P>0,05 |
| Final body weight at 4 wk, g | 353±14 | 364±17 | 360±20 | |
| Total food intake for 4 wk, g | 700±10 | 709±6 | 698±15 | |
| Uric acid at 4 wk, mg/dl | 1.4±0.3 | 2.1±0.9* | 1.1±0.4† | |
| Triglyceride at 4 wk, mg/dl | 112±28 | 419±60‡ | 293±86§ | |
| Insulin at 4 wk, pmol/l | 112±43 | 204±62‡ | 147±42§ | |

Ürik asit artışı endotel fonksiyonunu bozuyor

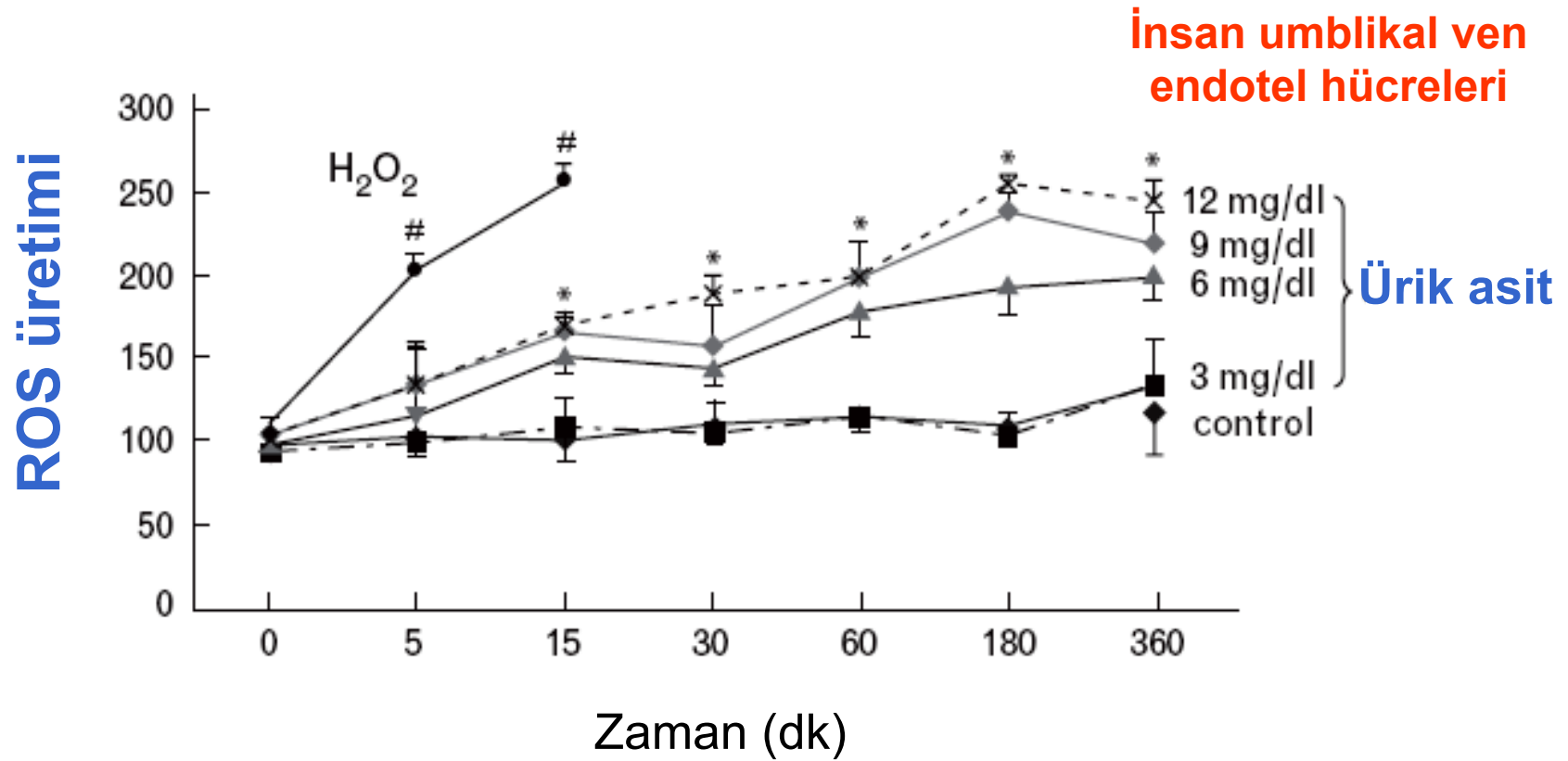
Bozulmuş Nitrik Oksit yanıtı insülin rezistansında önemli bir mekanizma

İzole rat aortik arter segmentlerinde artan serum ürik asit düzeylerinde asetilkolin-aracılı vazodilatasyon bozuluyor



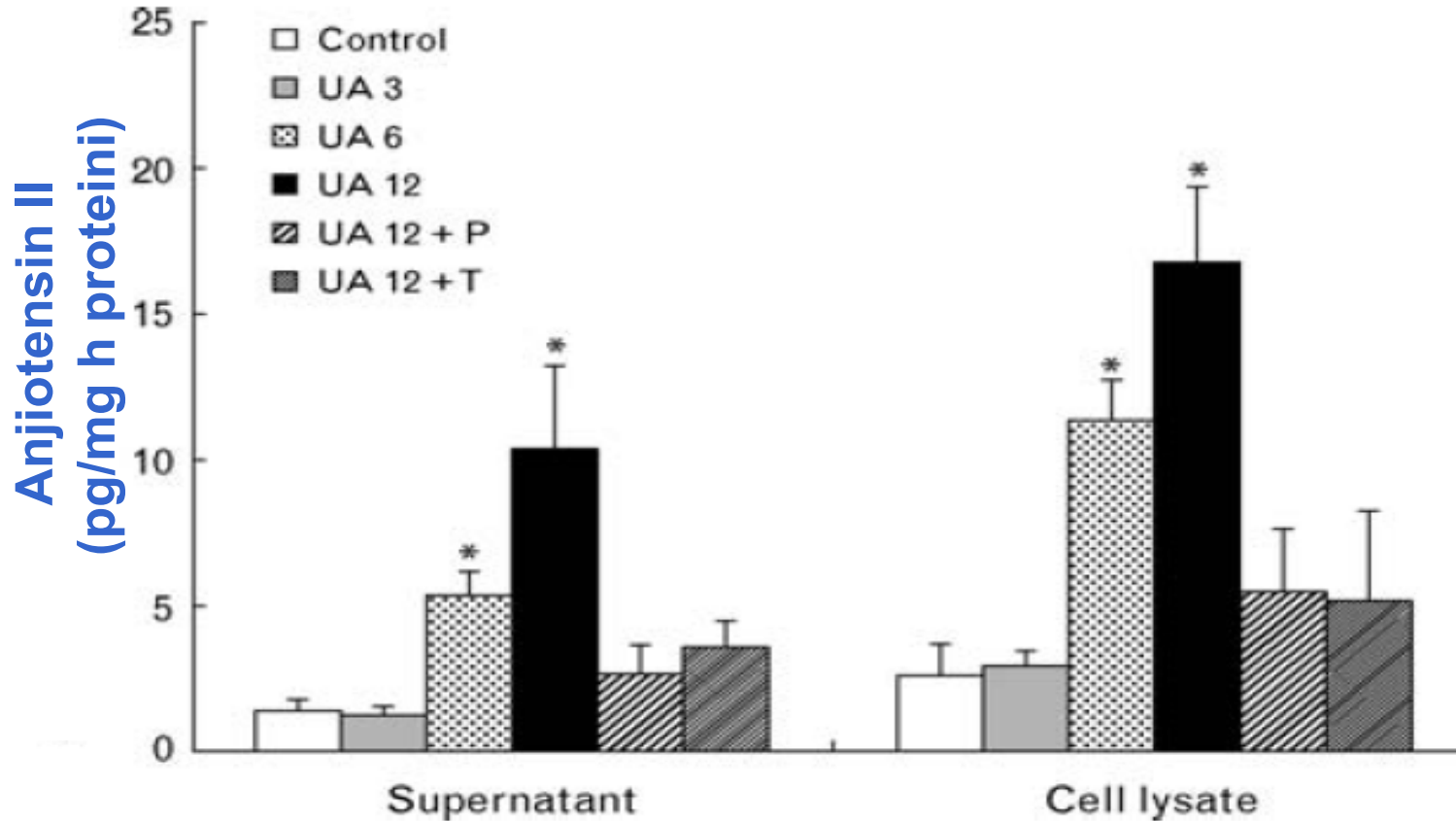
Nakagawa T. AJP 2006

Endotel hücrelerinde ürik asit bağımlı oksidatif stres artışı

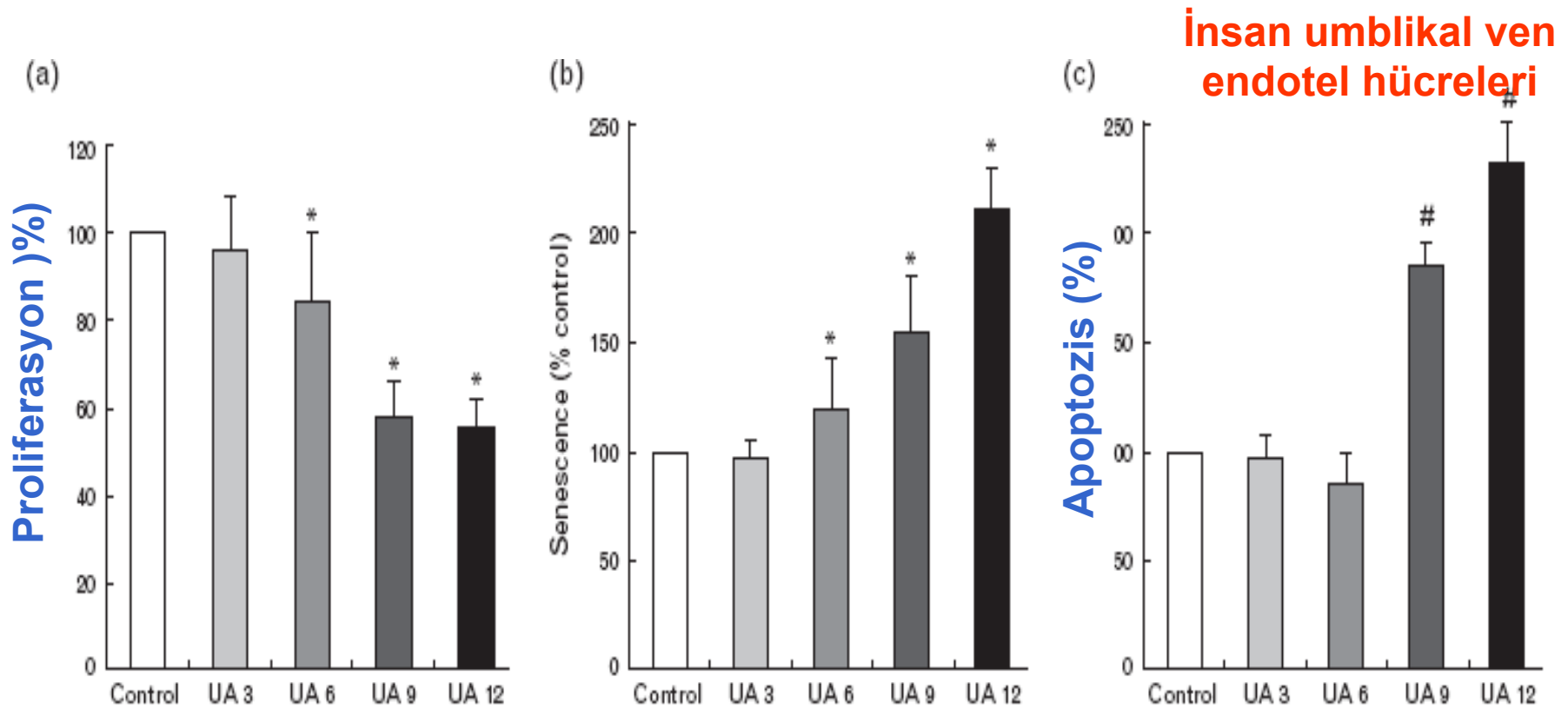


Endotel hücrelerinde ürik asit bağımlı anjiotensin II artışı

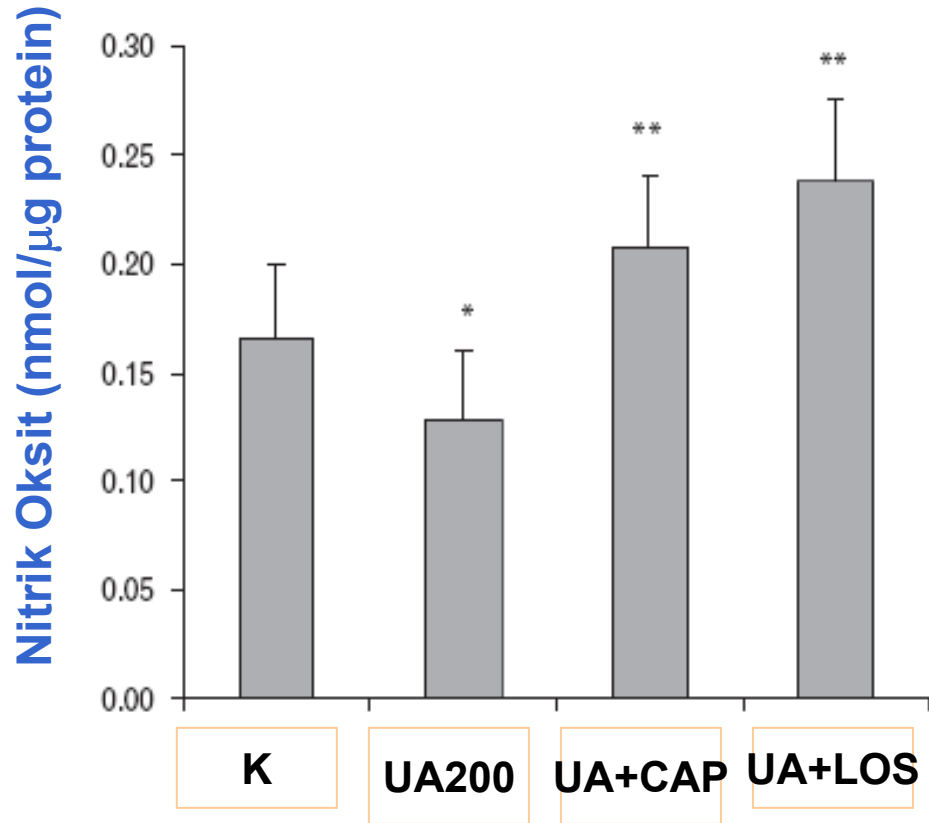
İnsan umbilikal ven endotel hücrelerinde ürik asit aracılı Anjiotensin II artışı Probenesid (OAT inhibitörü) ve antioksidan (Tempol) ile önlenebilmektedir



Endotel hücrelerinde ürik asit bağımlı ROS/ anjiotensin II artışına bağlı hücre ölümü

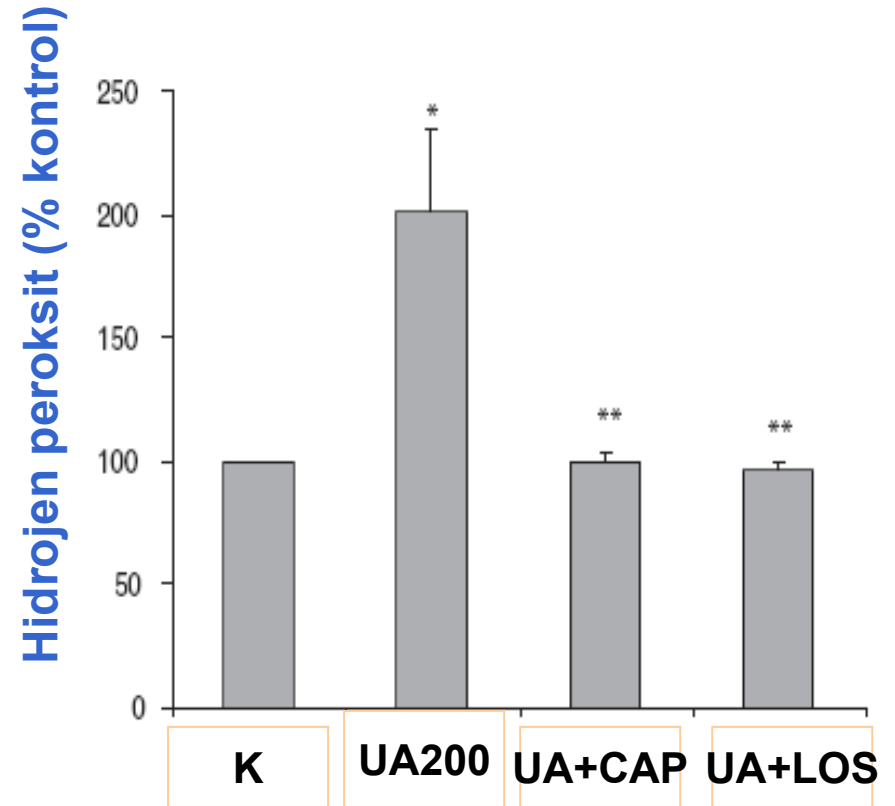


Ürik asit aracılı oksidatif stres artışı ve nitrat/nitrit eksikliği RAS inhibisyonu ile düzeltilebilir



CAP: Kaptopril, LOS: losartan

Vasküler düz kas hücreleri

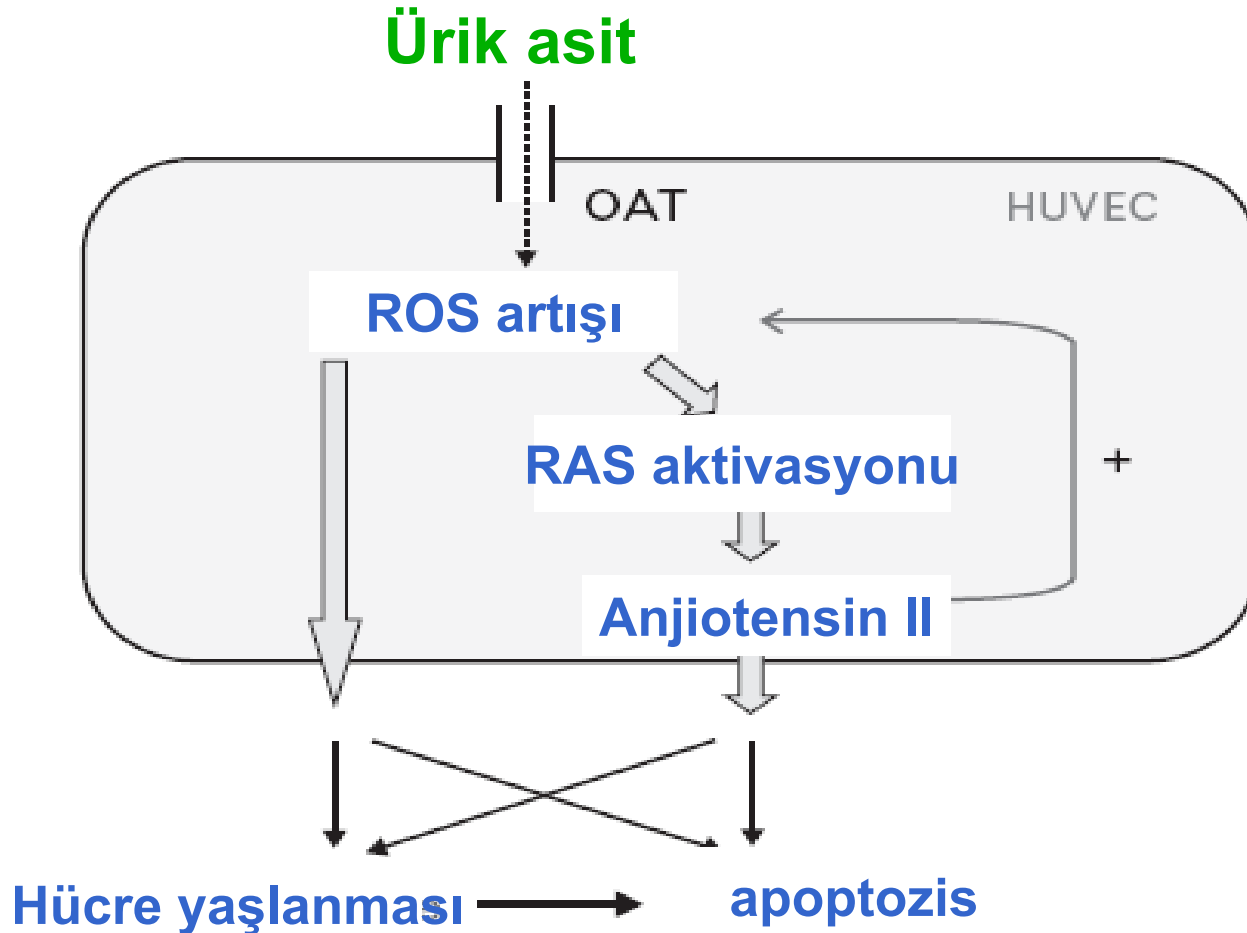


Corry DB. J Hypertens 2008

Ürik asit: Antioksidan mı, Oksidan mı?

- Ürik asit insan kanında (hidrofilik ortamda) bulunan major antioksidanlardan(hidroksil radikal avcısı, peroksinitrit oluşumunu blok eder)
- İntrasellüler ortamda ise ürik asit ve aktive ettiği radikaller nedeniyle antioksidan özellik göstermiyor.

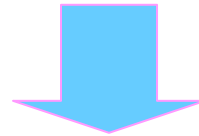
Hücre içinde ürik asit artışı redoks bağımlı hücre yolakları aracılığıyla oksidan üretimini uyarır ve doku hasarı oluşur



- Ürik asit aracılı ROS üretiminin kaynağı olarak NADPH (nikotinamid-adenin dinükloetid fosfat) oksidaz aktivite artışı gösteriliyor

Sautin YY. Am J Physiol 2007

- Oksidatif stres artışı ile:
 - Renin anjiotensin sistem aktivasyonu
 - İnflamatuvar mediatörler
 - Endotelin artışı
 - Nükleer Faktor-kB kaskad aktivasyonu



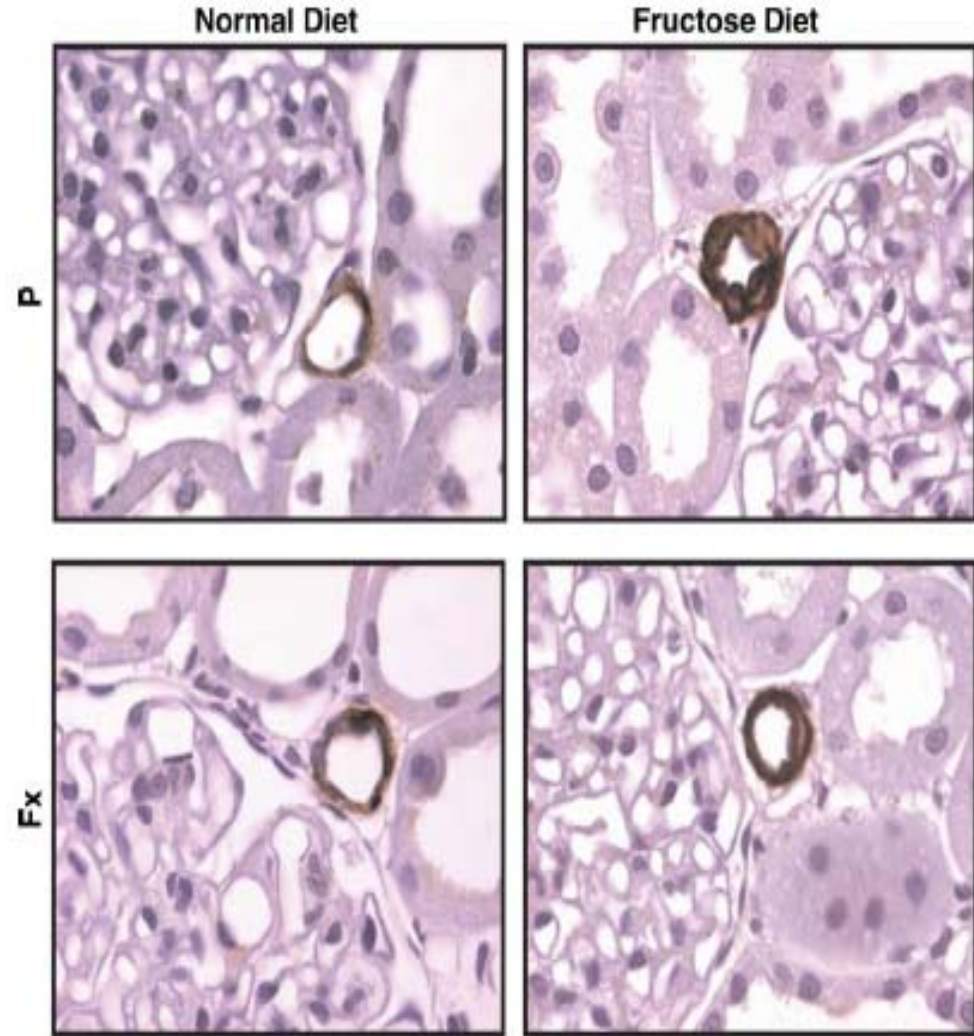
DOKU HASARI

Fruktoz, Ürik Asit ve İnsülin Rezistansı



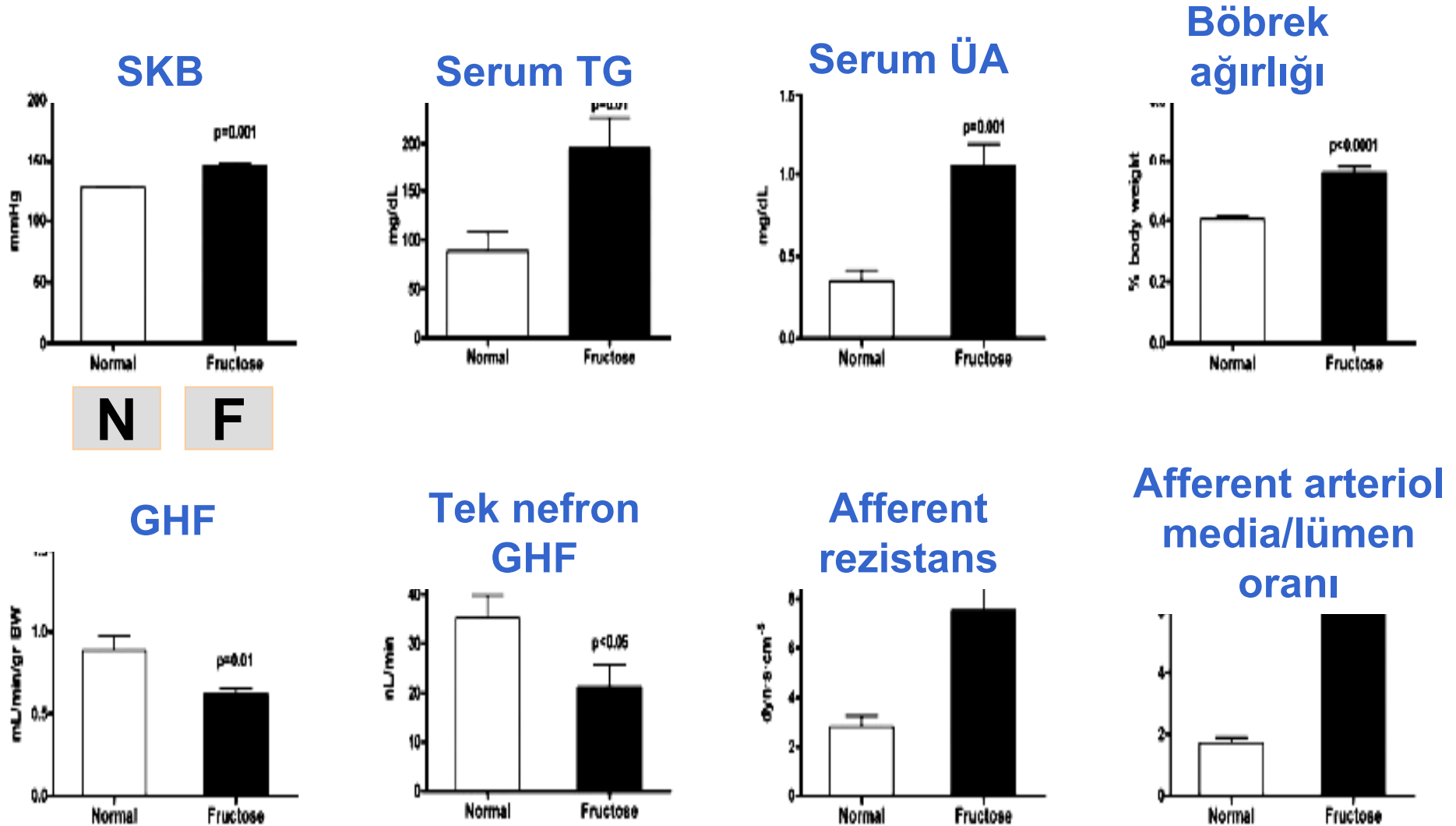
Fruktoz-aracılı hiperürisemiye bağlı sistemik ve glomerüler hipertansiyon

- Ratlarda 8 hft normal diyet vs %60 Fruktoz, son 4 hft Febuxostat (KO inhibitörü) vs plasebo
- Fruktoz grubunda oluşan hiperürisemi, dislipidemi, sistemik/glomerüler hipertansiyon ve afferent arteriolopati Febuxostat ile iyileşmektedir



Fruktoz Renal Vazokonstriksiyon Oluşturur

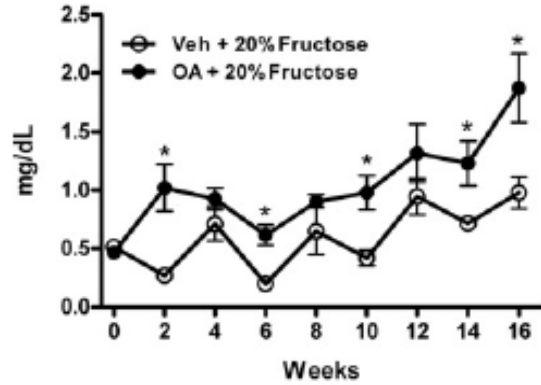
Unilateral nefrektomili ratlar (kalan böbrekte kompensatris hipertrofi ve dilatasyon modeli), Normal vs %60 Fruktozlu diyet, 8 hft



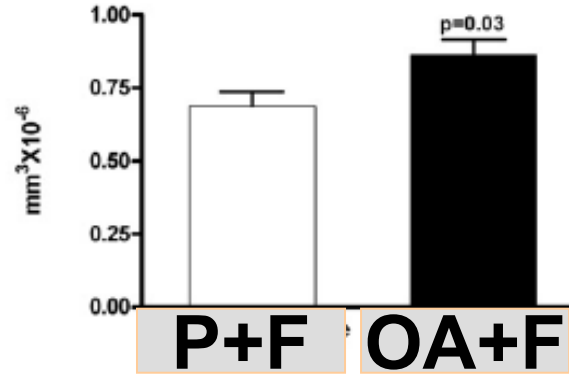
Fruktoz Tüketimine Sekonder Hiperürisemi Hiperinsülinemi ve Böbrekte Kronik Hasara Neden Olur

Ratlara 16 hft %20 Fruktoz diyeti: Plasebo vs. OA (oksonik asit: ürikaz inhibitörü)

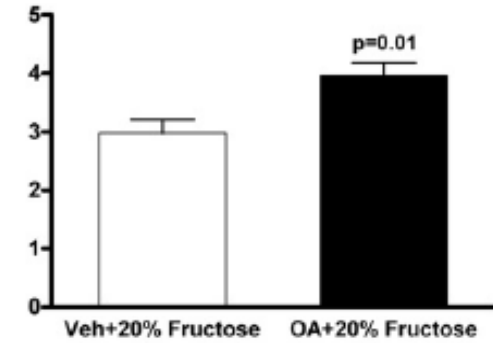
ÜA



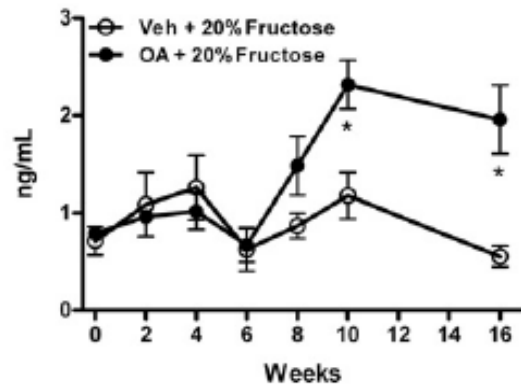
Glomerül volümü



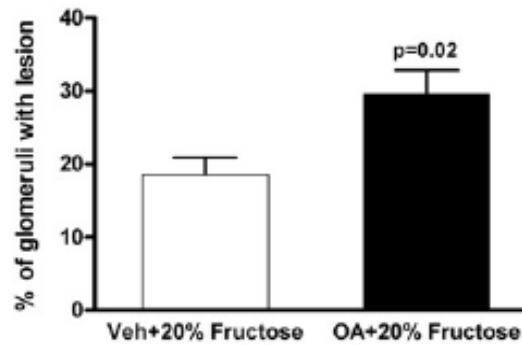
Media/lümen oranı



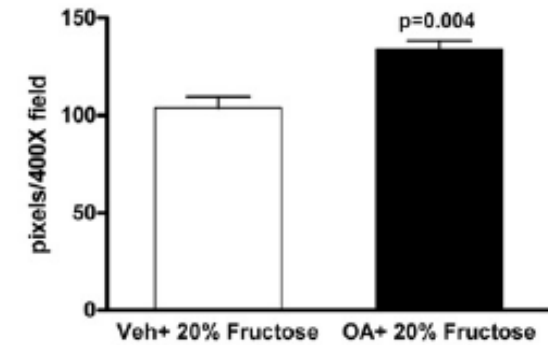
İnsülin



Glomerüler lezyon



Tİ fibrozis



Fruktoz ve Sodyum: Vasküler/Renal Hasara Sinerjistik Etki

- Fruktoz (hiperürisemi/hiperinsülinemi etkisiyle) renal vazokonstriksiyon ve antinatriüretik etki oluşturur.
Yüksek tuz alımı ile birlikte daha belirgin etkiler
- Fruktoz jejunum ve böbrekte apikal klor/baz değiştiricisini (Slc26a26) (PAT1) uyarmakta ve emilimini arttırmaktadır.
- Kronik fruktoz maruziyetinde renal vazokonstriksiyon böbrekte yapısal hasara (mikrovasküler hastalık) ve **tuza-duyarlı hipertansiyona** neden olur

Catena C. Kidney Int 2003

Singh AK. Kidney Int 2008

Fruktoz ve Sodyum: Sinerjistik Etki

- 1600 çocuk ve adolesanda, diyetle sodyum alımının 3 gr'a indirilmesi haftalık şekerli içecek tüketimini 2.3 adet azaltmış
- Tuz kısıtlaması fruktoz tüketimini de sınırılıyor

He FJ. Hypertension 2008

İnsanda Şekerli İçecek Tüketiminin Böbrek Fonksiyonu Üzerine Etkisi

- NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) (1999-2004): ≥ 20 yaş, diyabetik-olmayan erişkinlerde, $n = 9358$, son 24 saatlik diyet sorgulaması, şekerli içecek ≥ 2 adet/gün vs ≤ 1 adet/gün:

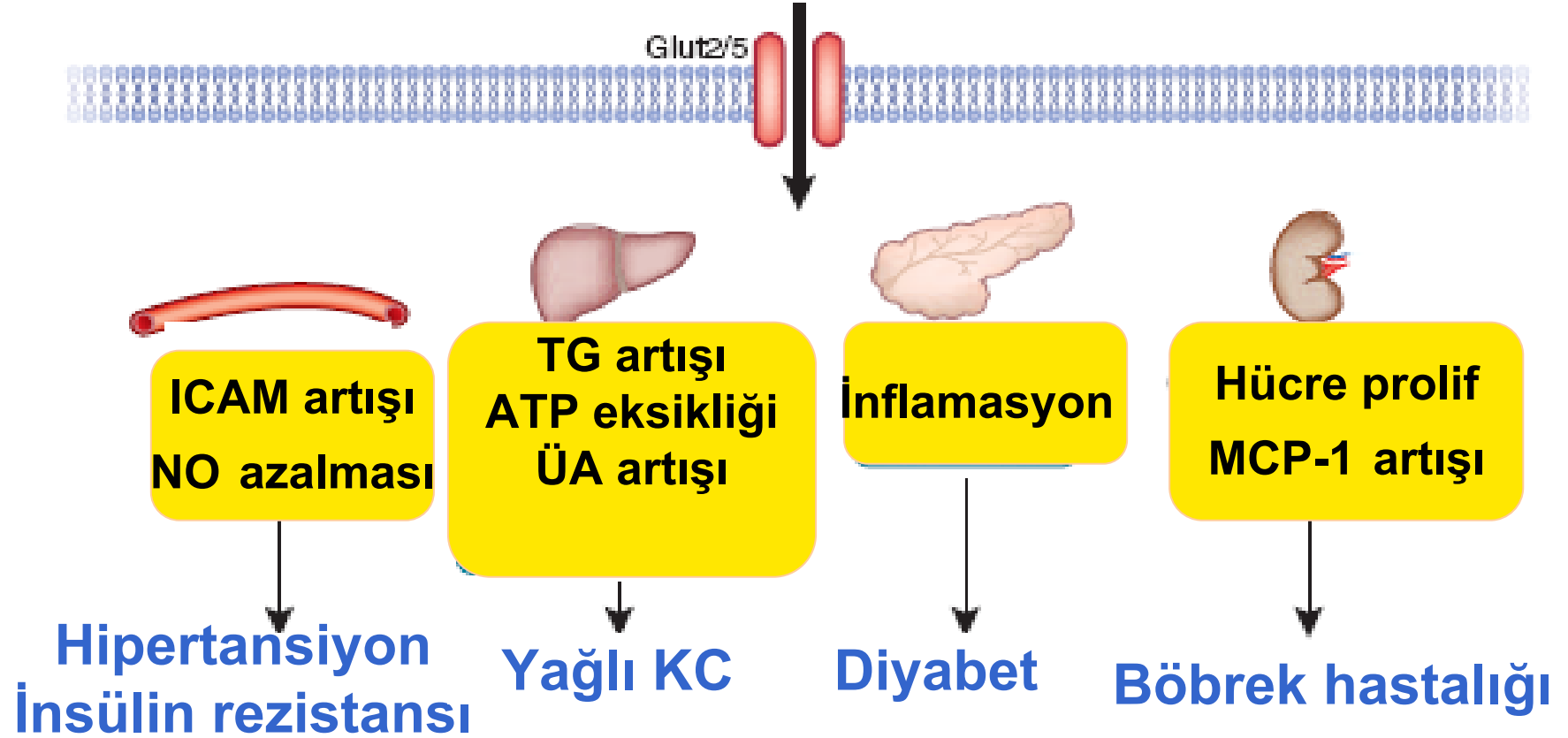
≥ 2 adet/gün içecek tüketenlerde hiperürisemi x3 yüksek

≥ 2 adet/gün içecek tüketiminde albüminüri için OR 1.4

≤ 1 adet/gün: zararsız

GFH <45 ml/dk olanlar ile ≥ 2 adet/gün şekerli içecek tüketimi arasında anlamlı ilişki

FRUKTOZ

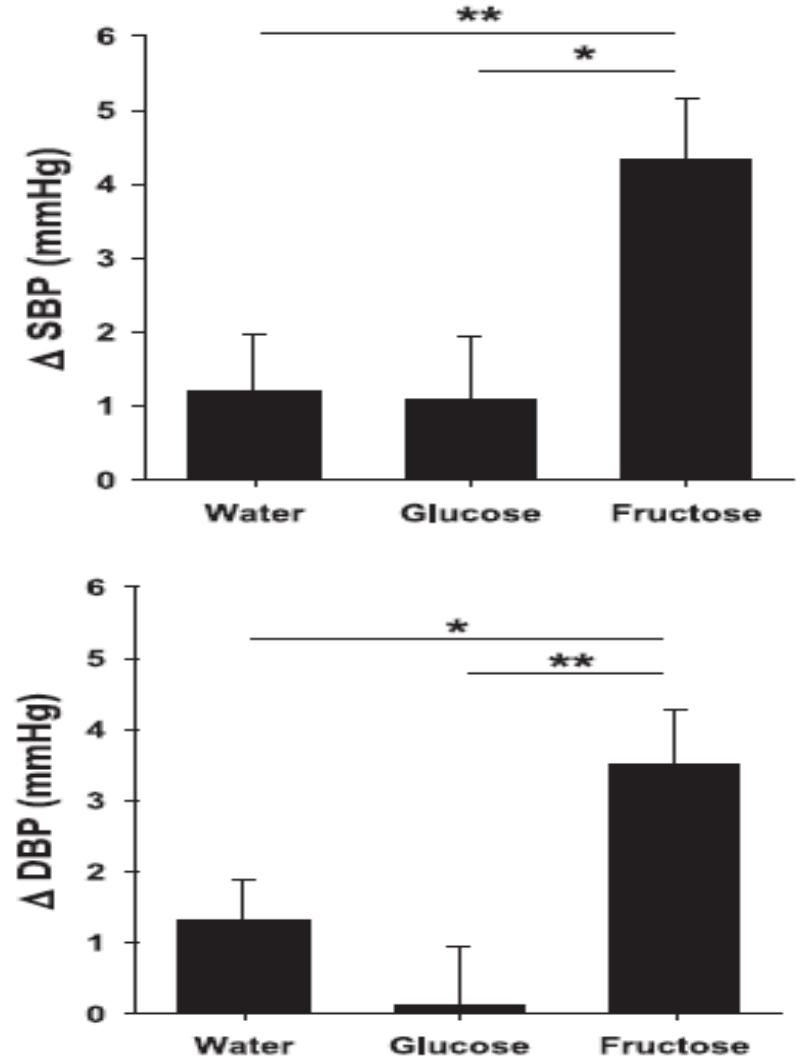
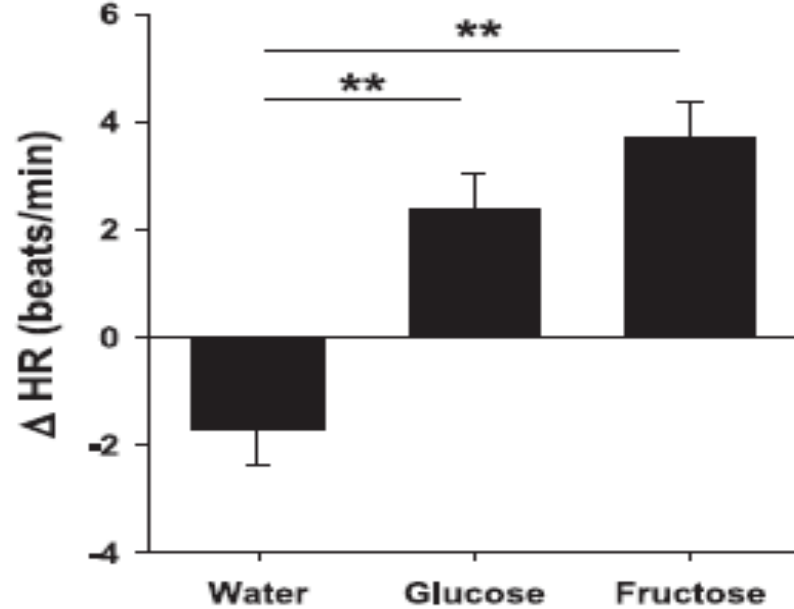


Ürik Asitin Vasküler Biyolojik Etkileri Fruktoz ile Benzer

| | |
|-----------------|--|
| Endotel | NO sentetaz eksikliği Trombosit aktivasyonu |
| Proinflamatuvar | Vasküler düz kas h.de NF-kB aktivasyonu Makrofaj IL-6, TNF-a üretimi |
| Proliferatif | Vasküler düz kas hücre proliferasyonu COX-2, PDGF aktivasyonu |

Yüksek fruktoz alımı sağlıklı erişkinde kan basıncı akut yükseltir

- RÇ: 15 sağlıklı erişkin (21-33 y),
- 500 şekerli içecek (şeker içeriği 60 gr) alımı :Glukoz vs Fruktoz
- 30 dk önce ve 2 saat sonra KB ölçümü



Brown CM, AJP 2007

FRUKTOZ ALIMI

AKUT ETKİLER

Hiperürisemi
SSS aktivasyonu
Oksidatif stres

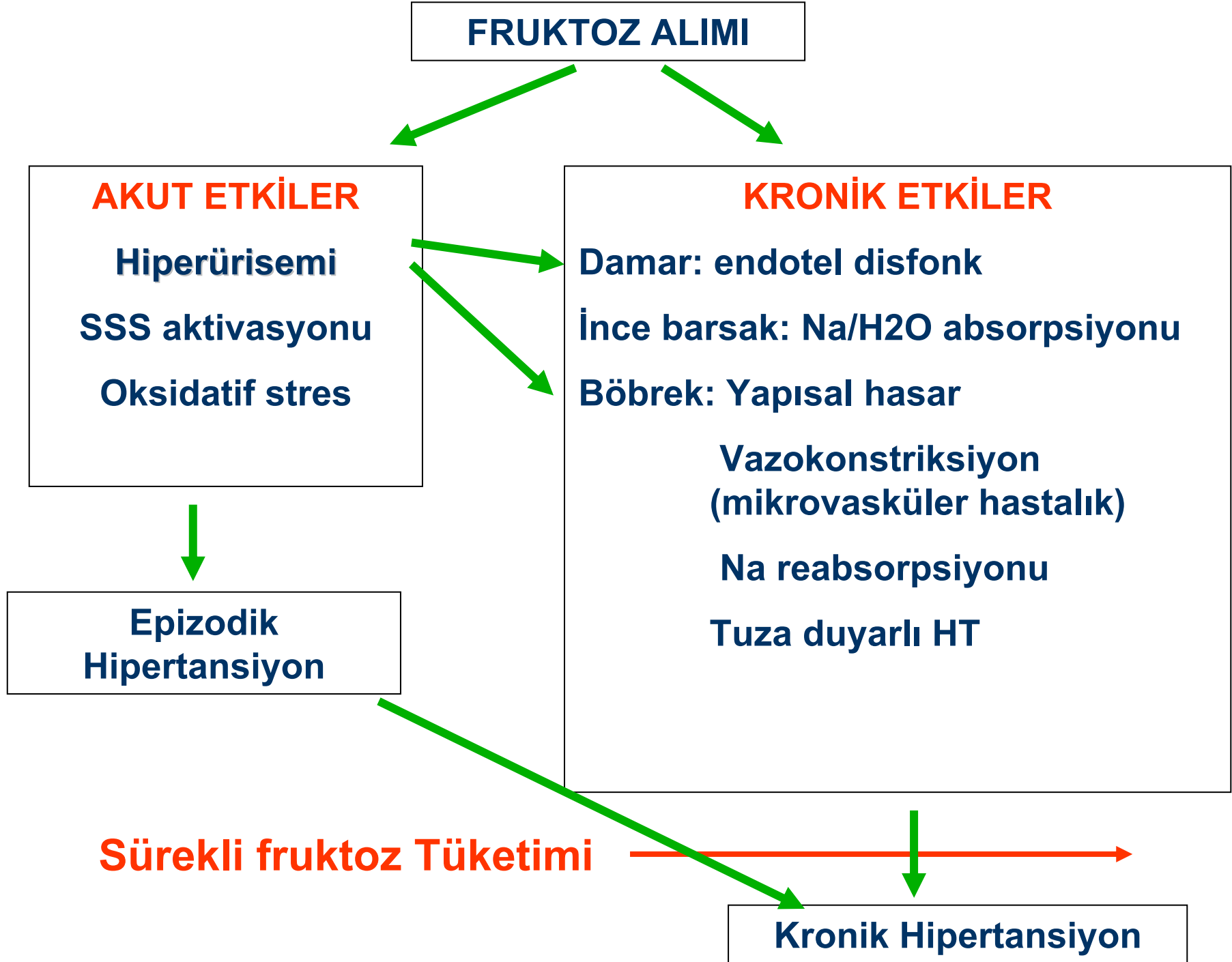
KRONİK ETKİLER

Damar: endotel disfonk
İnce barsak: Na/H₂O absorpsiyonu
Böbrek: Yapısal hasar
Vazokonstriksiyon
(mikrovasküler hastalık)
Na reabsorpsiyonu
Tuza duyarlı HT

Epizodik
Hipertansiyon

Sürekli fruktoz Tüketimi

Kronik Hipertansiyon



Yüksek doz fruktoz tüketimi sağlıklı erişkinlerde kan basıncını yükseltir: ürik asitin etkisi

- RKÇ: 74 erişkin sağlıklı erkek, 200 gr fruktoz (F), 2 hft: Plasebo vs. Allopürinol, 24 st ambulatuvar KB ölçümü:
- Sonuçlar:
 - Fruktoz ile gündüz SKB 7 ± 2 mmHg ,DKB 5 ± 2 mmHg artış, $p<0.004$, $p<0.007$
 - Fruktoz ile gece SKB 7 ± 2 mmHg, DKB 6 ± 2 mmHg artış
 - Fruktoz grubunda ÜA,TG, insülin, HOMA artış, HDL azalma
 - Fruktoz ile metabolik sendrom kriterlerinde % 25-33 artış
 - **Allopürinol ile serum ÜA azalma ($p<0001$), 24 saatlik gece DKB ve gündüz SKB/DKB anlamlı azalma**

Fruktoz, Hiperürisemi ve Hipertansiyon: Epidemiyolojik Çalışmalar

- NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) (1999-2004): 4867 adölesan şekerli içecek tüketimi ile (>36 oz=3 kutu kola) serum ürik asit (0,18 mg/dl ve sistolik kan basıncı (2 mmHg) artışı arasında ilişki gösterildi; p= 0,01 ve p= 0,03)

Nguyen S. J Pediatr 2009

- NHANES (2003-2006): Hipertansif olmayan 4528 erişkinde ≥ 74 gr fruktoz (2,5 kutu şekerli içecek) alımı ile KB yüksekliği arasında bağımsız ilişki gösterildi. KB $\geq 135/85$, $140/90$, $160/100$ için OD % 26, 30, 77.

Jalal DI JASN 2010

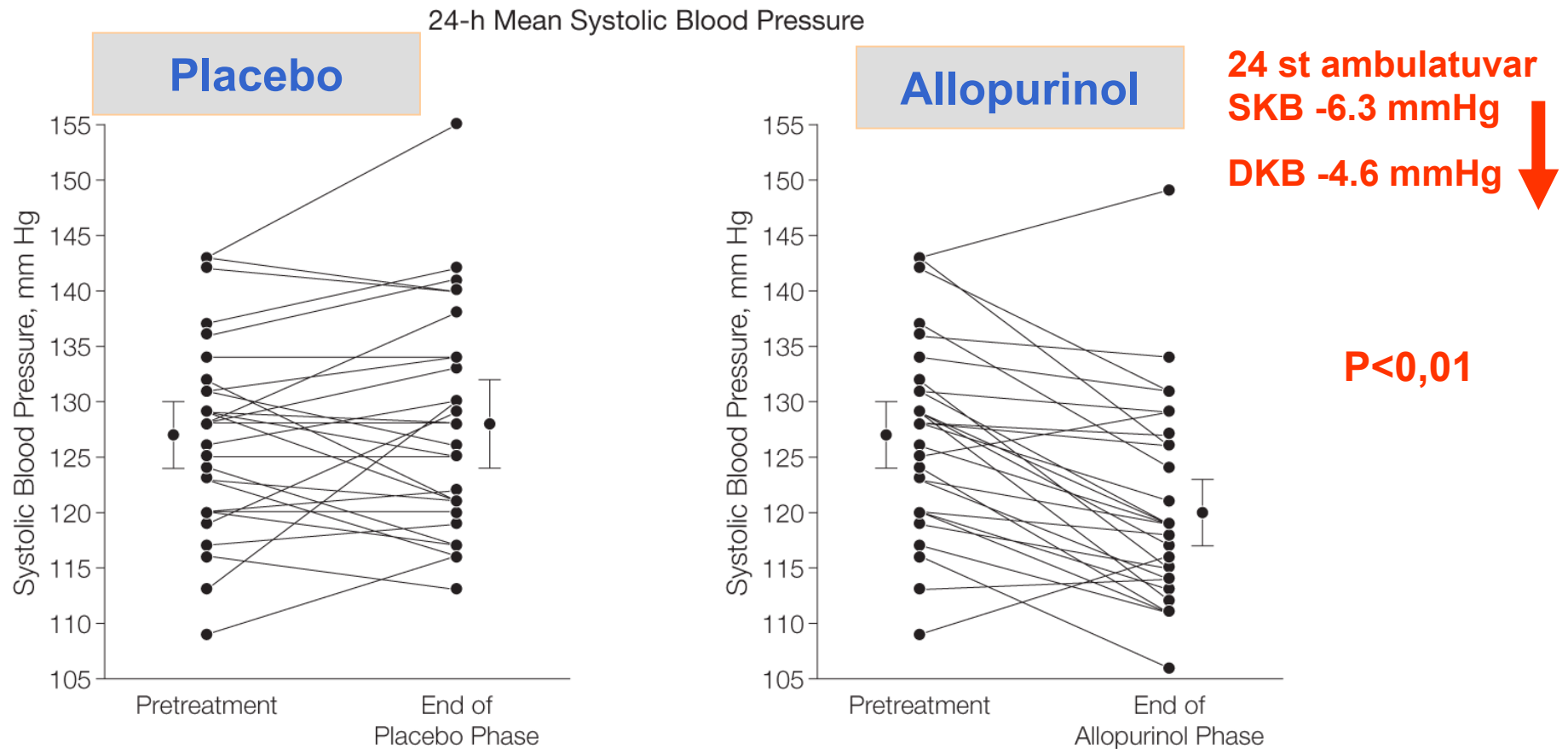
Çocuklarda Primer Hipertansiyonda Hiperüriseminin Etkisi

- 6-18 y, 125 yeni tanı almış, tedavi almayan hipertansif (primer, sekonder, beyaz gömlek) çocuk hasta, normal böbrek fonksiyonu
- Serum ürik asit düzeyleri böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak sistolik KB ($r=0.80$, $P=0.0002$) ve Diyastolik KB ($r= 0.66$, $P=0.0006$) ile ilişkili
- **>5.5 mg/dl serum ürik asit düzeyi primer HT ile direkt ilişkili**

Feig DI. Hypertension 2003

Hipertansif adölesanlarda allopurinolün kan basıncı düşürücü etkisi

Evre 1 hipertansif adölesanlarda (n=30), allopurinol 2x200mg, 4 hft



Feig DI. JAMA 2008

Serum ürik asit düzeyi ile hipertansiyon gelişmesi öngörülebilir mi?

| Study | No. of Patients | Relative Risk of Hypertension | 95% CI |
|---|-----------------|---|------------------------|
| Kaiser Permanente, 1990 ⁵³ | 2062 adults | 2.1 times greater at 6 yr (high vs. low quintile) | 1.20–3.98 |
| University of Utah, 1991 ⁴⁴ | 1482 adults | 1.44 times greater per SD increment at 7 yr | 1.03–2.01 |
| Olivetti Heart, 1994 ⁴⁶ | 619 men | 1.23 times greater per 1 mg/dl increase at 12 yr | 1.07–1.39 |
| CARDIA, 1999 ⁴² | 5115 men | 1.21 times greater per SD increment at 10 yr | 1.03–1.41 |
| Osaka Health Survey, 2001 ⁵⁶ | 6356 men | 2 times greater at 10 yr (high vs. low quintile) | 1.56–2.60 |
| Hawaii–Los Angeles–Hiroshima, 2001 ⁴⁵ | 140 men | 2.0 times greater at 15 yr (high vs. low quartile) | 1.02–3.9 |
| Osaka Factory, 2003 ⁴⁸ | 433 men | 1.0 mg/dl, increased 27 mm Hg SBP at 5 yr | Not calculated |
| Osaka Health Survey, 2003 ⁵¹ | 2310 men | 1.13 times greater per SD increment at 6 yr | 1.06–1.21 |
| Okinawa, 2004 ⁵⁰ | 4489 adults | 1.46 times greater for men (uric acid \geq 7 mg/dl) and 1.94 for women (uric acid \geq 6 mg/dl) at 13yr | 1.09–2.03 1.05–3.57 |
| Bogalusa Heart, 2005 ⁴¹ | 679 children | Increased risk for diastolic hypertension at 11 yr | Not calculated |
| Framingham Heart, 2005 ⁵⁵ | 3329 adults | 1.17 times greater per SD increment at 4 yr | 1.02–1.33 |
| Normative Aging, 2006 ⁵² | 2062 men | 125 times greater at 21 yr (uric acid $>$ 6.5 mg/dl) | 1.08–1.34 |
| ARIC, 2006 ⁴⁹ | 9104 adults | 1.1 times greater per SD increment at 9 yr | 1.02–1.14 |
| Beaver Dam Health Survey, 2006 ⁵⁴ | 2520 adults | 1.65 times greater at 10 yr (high vs. low quintile) | 1.41–1.93 |
| Health Professionals' Follow-up, 2006 ⁴³ | 750 men | 1.02 times greater per SD increment at 8 yr | 0.92–1.13 |
| MRFIT, 2007 ⁴⁷ | 3073 men | 1.1 times greater per SD increment at 6 yr | 1.02–1.19 |

Feig DI. NEJM

Hiperürisemi genel popülasyonda kardiyovasküler olayları öngörebilmeyi sağlar mı?

TABLE 2. Hyperuricemia Predicts Cardiovascular Events: Studies of the General Population

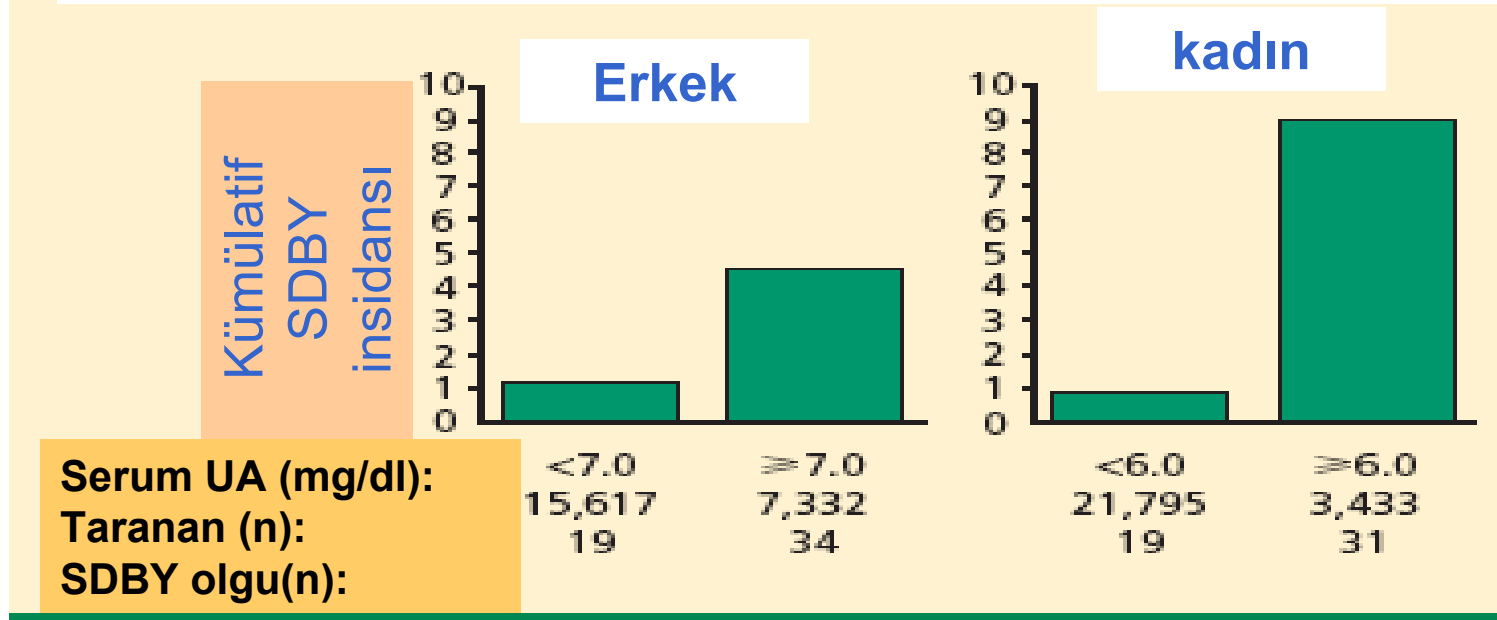
| Study | Length of Follow-Up, y | Univariate Correlation With Events | Independent Predictor in Multivariate Analyses |
|---|------------------------|------------------------------------|--|
| Framingham | | | |
| 1985 ¹⁹ | 26 | Yes | No |
| 1987 ²⁰ | 30 | Yes | Yes (women) |
| 1988 ²¹ | 32* | Yes | Yes |
| 1999 ²² | 17.3† | Only women | No |
| Honolulu Heart (Japanese American men) | | | |
| 1975 ²³ | 2 | Yes | Yes |
| 1995 ²⁴ | 20 | Yes | Yes |
| 1996 ²⁵ | 21 | Yes | Yes (in alcohol abstainers) |
| Chicago Heart Association Detection Project | | | |
| 1979 ²⁶ | 5 | Yes | Yes (only women) |
| 1989 ²⁷ | 11.5 | Only women | Yes (only women)‡ |
| NHANES I | | | |
| 1995 ²⁸ | 13.5 | Yes | Yes (only women) |
| 2000 ²⁹ | 16.4 | Yes | Yes |
| ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) | | | |
| 2000 ³⁰ | 8 | Only women | No |
| British Regional Heart Study (adult males) | | | |
| 1997 ³¹ | 16.8 | Yes | No |
| Social Institute of Finland | | | |
| 1982 ³² | 5 | Yes | No |
| Gothenburg | | | |
| 1988 ³³ | 12 | Yes | Yes‡ |
| MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases) | | | |
| 1999 ³⁴ | 8 | Yes | Yes‡ |
| CASTEL (Cardiovascular Study in the Elderly) | | | |
| 1993 ³⁵ | 7 | Yes | Yes‡ |

**16 analizin
11'i olumlu**

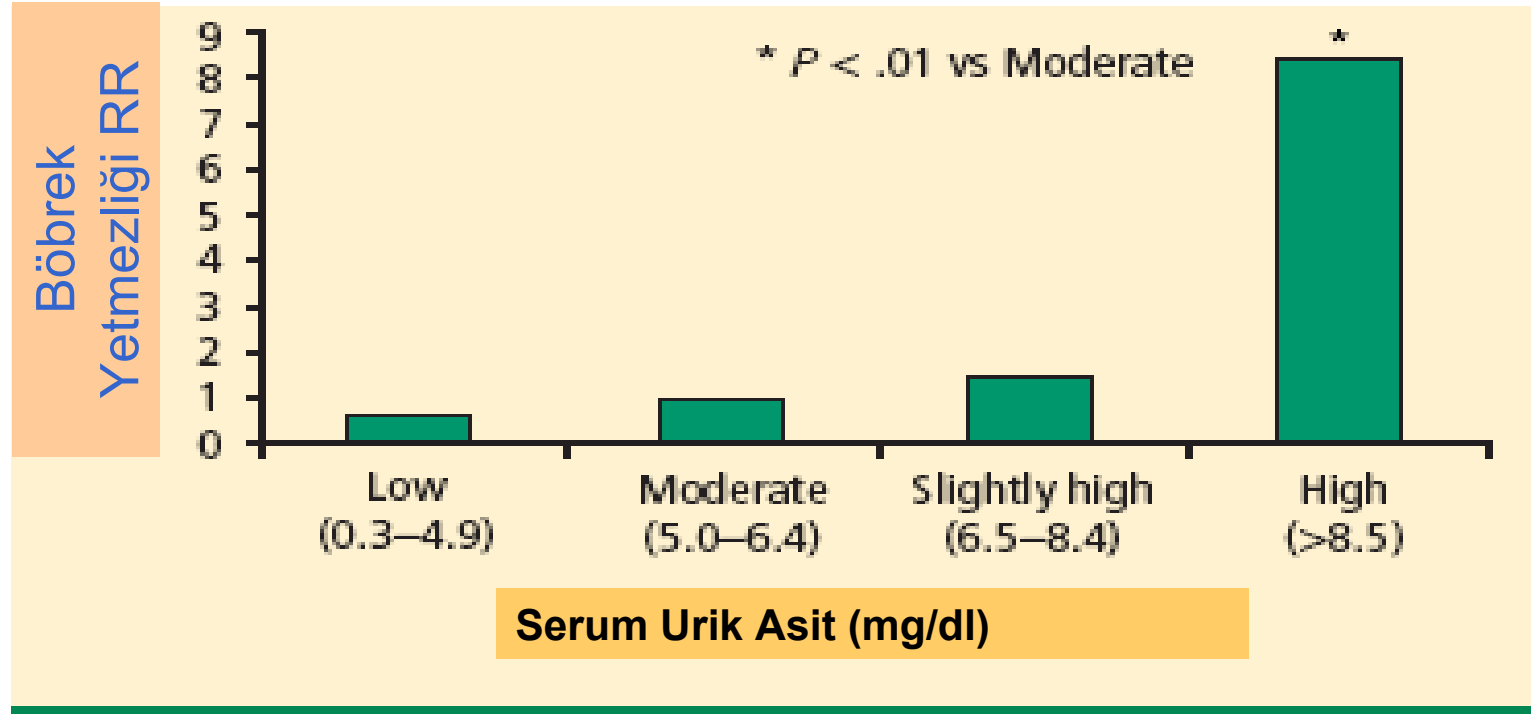
**Kadınlar, alkol
kullananlar
ön plana çıkıyor**

Hiperürisemi SDBY'yi öngörebilmeyi sağlar mı?

Japonlarda, 7 yıllık dönemde bazal serum kreatinine göre SDBY kümülatif insidansı



**Böbrek yetmezliği riski artan
ürük asit düzeyleri ile artıyor**



**49, 413 Japon erkek taranıyor, böbrek yetmezliği
kriteri $GFH < 60$ ml/dk/ 1.73 m²**

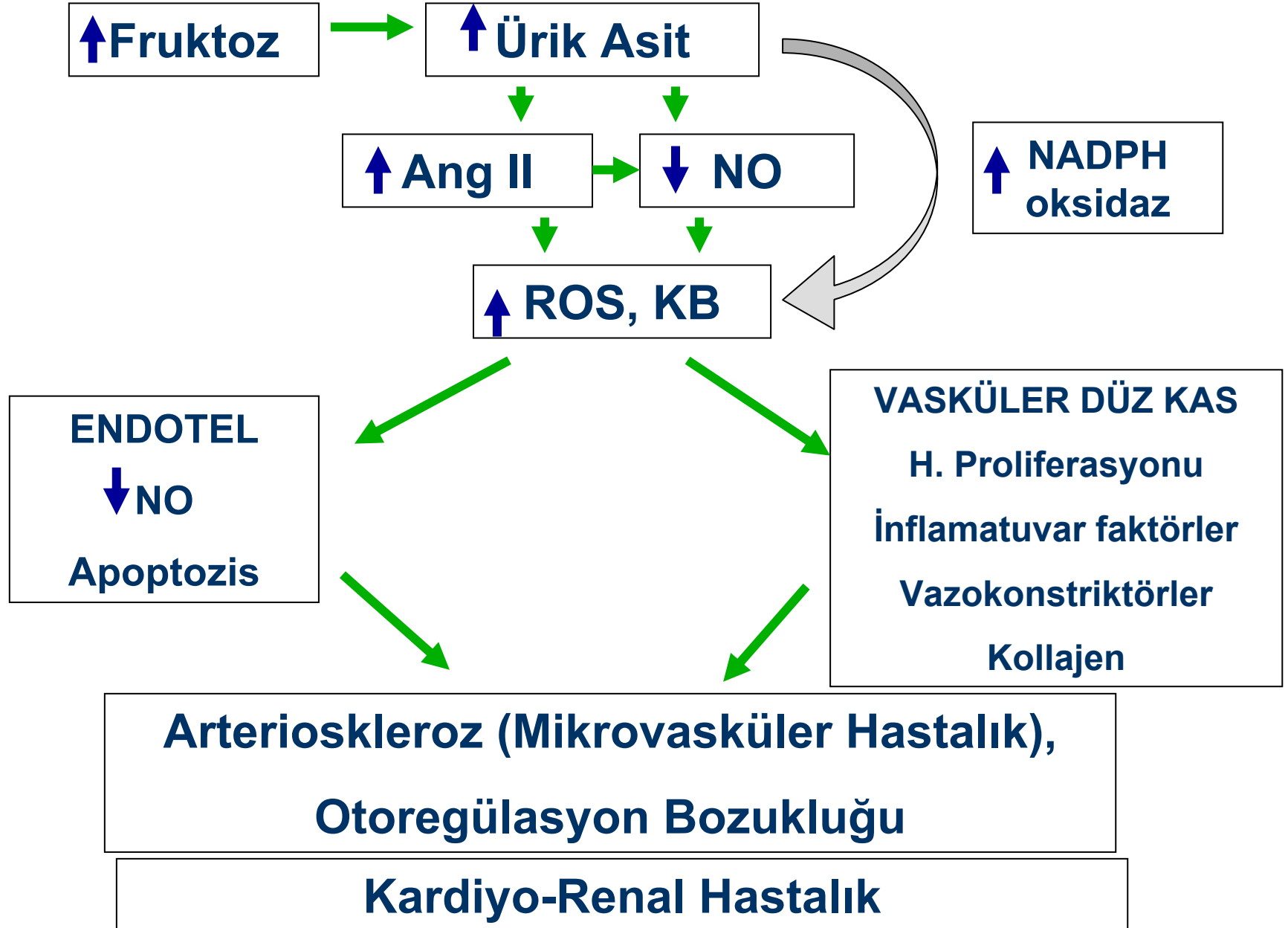
Kardiyovasküler risk gruplarında ürik asit düzeyleri yüksektir

| Grup: | Mekanizma |
|----------------------------|---|
| Postmenapoz | Östrojen ürikozürük |
| Renal hastalık | GFH'da azalma |
| Diüretik | Volüm kontraksiyonu, urat absorpsiyon |
| Obezite/insülin rezistansı | Na ve urat reabsorpsiyonu artar |
| Hipertansiyon | Renal vasküler rezistans artışı urat emilimini arttırır. Mikrovasküler hastalık, doku iskemisi urat üretimine neden olur ve iskemide laktat oluşumu urat atılımını azaltır |
| Alkol | Ürat üretimi artar, atılımı azalır |
| Kurşun intoksikasyonu | Hiperürisemik hipertansiyon |

???

- Ürik asit yüksekliğinin sadece hastalık durumunu ve prognozunu gösteren bir belirteç mi?
- Hastalık gelişiminde mekanistik bir rol oynayabileceğini gösteren kanıtlar artıyor
- Fruktoz yüklenmesine bağlı artan ürik asidin kardiyovasküler ve metabolik olaylar ile nedensellik ilişkisi daha fazla netleştirilmelidir

Fruktoz, Ürik Asit ve Vasküler Etkiler



Fruktoz Tüketimi: Kimler Risk Altında?

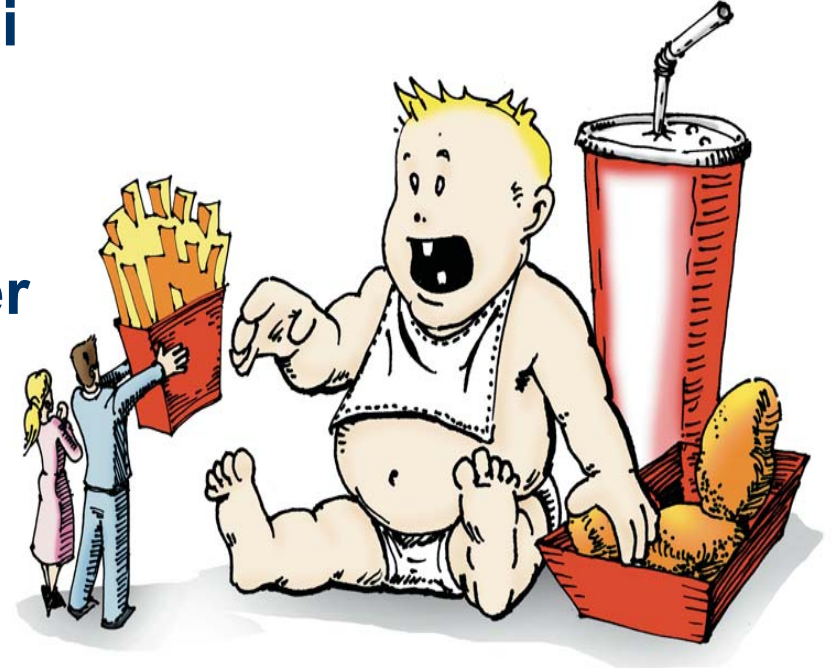
- **Günümüzde ortalama fruktoz alımı 74 gr/gün = günlük enerjinin %30'u**
- **WHO: şekerden gelen günlük enerji %10'u aşmamalı**
- **Adolesanlarda, Afrika kökenli Amerikalılarda bu oran %30' a ulaşıyor**



Batı-tarzı beslenme ve sedanter yaşam tarzı ile fruktoz tüketimi artıyor

SON SÖZ

Gıda sektöründe fruktoz tüketimi kontrol edilmesi ve riskli gruplarda fruktoz alımının kısıtlanması konusunda önlemler gündeme gelmeli



**İlginize
teşekkürler**