

РЕНАЛНА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ МОДЕЛИ НА ФРУКТОЗА-ИНДУЦИРАН МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ

Станислава Михайлова¹, Петя Гойчева², Анна Толева¹

¹*Катедра физиология, патофизиология и фармакология,*

²*Катедра пропедевтика на вътрешните болести, Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора, 6000, България*

e-mail: stanislava_papacheva@abv.bg

RENAL DYSFUNCTION IN EXPERIMENTAL MODELS OF FRUCTOSE-INDUCED METABOLIC SYNDROM

Stanislava Michailova¹, Petia Goicheva², Anna Tolekova¹

¹*Department of physiology, pathophysiology and pharmacology,*

²*Department of propedeutics of internal diseases, Medical faculty, Trakia university, Stara Zagora, 6000, Bulgaria*

e-mail: stanislava_papacheva@abv.bg

ABSTRACT

The metabolic syndrome is a constellation of biochemical and clinical disorders that seriously increases the risk of development of type 2 diabetes, cardiovascular complications and chronic kidney disease. Epidemiological, clinical and experimental studies indicate a close relationship between the high-fructose diet, the manifestation of metabolic syndrome and the development of specific morpho-functional kidney changes. The high-fructose diet in rats is a model for the induction and studying of metabolic syndrome associated complications., including glomerular and tubulointerstitial lesions. This model has contributed for clarification of many aspects from the pathogenesis of the renal dysfunction, associated with the fructose-induced metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, type 2 diabetes, renal dysfunction, hyperuricemia, high- fructose diet

ВЪВЕДЕНИЕ

В последните няколко десетилетия се наблюдава значително нарастване в честотата на метаболитния синдром сред възрастното население на развиващите се страни (6). Паралелно с това се отчита и увеличение в консумацията на фруктоза в състава най-вече на захарозата и високо-фруктозни царевични сиропи (12). Клинични и експериментални изследвания показват корелативна връзка между повишената фруктозна консумация и MetS (1). Метаболитният синдром , представляващ констелация от клинични и биохимични нарушения като инсулинова резистентност, затлъстяване, дислипидемия, хипертензия и нарушен глюкозен толеранс, повишава значително риска от развитие на кардиоваскуларни заболявания, хронични бъбречни увреждания и диабет тип 2 (23). Получените до настоящия момент данни от редица епидемиологични, клинични и експериментални изследвания подкрепят хипотезата, че високата фруктозна консумация показва тясна връзка с развитие на MetS и хронични бъбречни увреждания, а също така, че в този процес патогенетична роля играе и фруктоза-индуцираната хиперурикемия.

Фруктозен метаболизъм

Фруктозата се съдържа основно в плодовете, меда и захарозата. В последните години широка употреба намират и т. нар. високо фруктозни царевични сиропи (HFCS). HFCS съдържат свободна фруктоза и глюкоза в различни процентни съотношения, но най-често в съотношение 55% фруктоза и 45% глюкоза. За периода 1970 – 1997г. консумацията на

фруктоза под формата на HFCS и захароза нараства с около 26%. Ключова роля във фруктозния метаболизъм играе специфична кетохексокиназа (фруктокиназа), представена основно в черния дроб, мастните клетки и проксимални тубулни епителни клетки. До голяма степен възможността високо-фруктозната диета да индуцира характерни особености на MetS се дължи на факта, че фруктозата притежава липидогенен ефект, а също така увеличава продукцията на пикочна киселина. Дислипидемичният ефект на фруктозата вероятно се дължи на повишената продукция на диацилглицерол и увеличена активност на ацил КоА (28).

Фруктоза-индуциран метаболитен синдром при плъхове

Високо-фруктозната диета (60-70% от тоталния калориен прием) у гризачите е модел за индукция на MetS и свързаните с него усложнения (32). Значение имат възрастта на опитното животно и начина на прилагане на фруктозата. Rodrigo Ferreira et al., констатират, че възрастните плъхове от порода Wistar манифестират по-отчетливо симптоми на MetS в сравнение с млади индивиди от същата порода, а също така, че ефекта от добавяне на фруктозата към храната е по-значим в сравнение с този, когато фруктозата се добавя към питейната вода (5). Симптоми на MetS (инсулинова резистентност, хипертензия и хипертриглицеридемия) се манифестират след най-малко двуседмично прилагане на високо-фруктозна диета.

Фруктоза-индуцирана хиперурикемия и връзката и с метаболитния синдром

Патогенетична роля в ефектите на високо-фруктозната диета играе и индуцираната от нея хиперурикемия (21). Хиперурикемичният ефект на фруктозата вероятно се дължи на факта, че кетохексокиназния фруктозен метаболизъм се асоциира с изконсумиране на АТФ и неорганичния фосфат, имащо за резултат повишена активност на АМФ деаминазата и увеличена продукция на пикочна киселина. Налице е и ясно изразена връзка между хиперурикемията и проява на симптоми на MetS (3). Така например хиперурикемични плъхове показват повишение на артериалното кръвно налягане, каквото не се наблюдава у нормоурикемични плъхове (20). Хипертензивният ефект на пикочната киселина вероятно се дължи на индуцирания от нея оксидативен стрес в съдовата стена (30) и свързаната с него ендотелна дисфункция и намалена продукция на азотен оксид (NO) (15). Ендотелиалният NO има отношение и към експресията на адхезионни молекули върху ендотелната повърхност, както и в синтеза на проинфламаторни медиатори (31). Хиперурикемията се асоциира с повишена експресия на медиатори на възпалението (18) и затлъстяване при деца (19).

Фруктоза-индуциран метаболитен синдром и хронични бъбречни увреждания

Sánchez-Lozada LG et al. установяват, че плъхове подложени на високо-фруктозна диета развиват специфични структурни и функционални изменения в бъбреците като бъбречна хипертрофия, гломерулна хипертензия, кортикална вазоконстрикция, прегломерулна артериолопатия (25). Степента на бъбречното увреждане нараства с увеличаване на фруктозното съдържание в диетата (25). Значение оказва и продължителността на прилагането на високо-фруктозната диета (16). Високата фруктозна диета при плъхове акцелерира прогресията и на съществуващо вече хронично бъбречно заболяване (7). Механизмът, по който фруктозата осъществява своя ефект върху бъбрека е свързан с фруктокиназния ѝ метаболизъм (4). Установено е, че кетохексокиназната и фруктозо-1-фосфат алдолазната активност, а също така и всички главни метаболитни и нуклеотидни ефекти на фруктозата са най-силно изразени в проксималния бъбречен тубул (2).

Хиперурикемия и ренална дисфункция

Хиперурикемичните плъхове развиват системна и гломерулна хипертензия, като приложението на специфични инхибитори на ксантиноксидазата (алопуринол, фебуксостат) редуцира значително метаболитните и ренални нарушения (10,24). Високите серумни нива на пикочна киселина стимулират рениновата секреция и индуцират патологични промени в аферентните артериоли (26). В аферентните артериоли на хиперурикемични плъхове се установява повишена активност на циклооксигеназа-2 (COX-2), респективно повишена продукция на тромбоксан А₂ (ТХА₂) (14). *In vitro* изследвания върху култури на гладкомускулни клетки, инкубирани в среда с високо съдържание на пикочна киселина, показват повишена активност на циклооксигеназата и засилена клетъчна пролиферация, които се потискат посредством приложение на COX-2 или ТХА-2 рецепторни инхибитори. Патогенетична роля в бъбречното увреждане се отдава и на хиперурикемично-индуцирания възпалителен отговор в бъбрека (13). Високо-фруктозната диета и свързаната с нея хиперурикемия увеличават експресията на интерцелуларната адхезинна молекула (ICAM-1) върху ендотелни клетки от плъши бъбреци (8). В експресията на адхезионни молекули важна роля заема редуцираната на ендотелния NO. Така при приложението на екзогенни донори на NO сигнификантно се редуцира IL-1 индуцираната експресия на ICAM-1 в култури от човешки гломерулни мезангиални клетки (11). Cirilio et al., констатира увеличена бъбречна синтеза и експресия на моноцитен-хемоатрактантен протеин-1 (MCP-1), който играе ключова роля във възпалително медирано бъбречно увреждане (4). MCP-1 предизвиква директна или индиректна активация на някои макрофагеални рецептори (9), като по този начин е отговорен до голяма степен за наблюдавания моноцитно-макрофагиален инфилтрат в бъбречния интерстициум (27). Способността на някои антиоксиданти да потискат хиперурикемично-индуцираната експресия на MCP-1 от проксималните тубулни клетки подсказва участие на редокс-механизми в този процес (13).

Съществуват редица доказателства, подкрепящи хипотезата, че високо-фруктозната диета може да играе важна роля в развитието на метаболитен синдром и свързаните с него кардиоваскуларни и ренални компликации. Алармиращото покачване в честотата на метаболитния синдром от една страна и липсата на достатъчно яснота по отношение точните му патогенетични механизми и ролята на високо-фруктозната диета поражда необходимостта от допълнителни епидемиологични, клинични и експериментални изследвания.

Благодарности: Работата е финансирана по Проект №1/2010 г., Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Bantle J.P., 2009. Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes, *J Nutr*, 139(6), 1263S-1268S
2. Burch H.B., S. Choi, C.N. Dence, T.R. Alvey, B.R. Cole, O. H. Lowry, 1980. Metabolic effects of large fructose loads in different parts of the rat nephron, *J Biol Chem*, 255(17), 8239-44
3. Chen L.Y., W.H. Zhu, Z.W. Chen, H.L. Dai, J.J. Ren, J.H. Chen, L.Q. Chen, L.Z. Fang, 2007. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome, *J Zhejiang Univ Sci B*, (8), 593-8
4. Cirillo P., M.S. Gersch, W. Mu, P.M. Scherer, K.M. Kim, L. Gesualdo, G.N. Henderson, R.J. Johnson, Y.Y. Sautin, 2009. Ketohexokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells, *J Am Soc Nephrol*. (3), 545-53
5. De Moura R.F, C. Ribeiro, J.A. de Oliveira, E. Stevanato, M.A. de Mello, 2009. Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols, *Br J Nutr*, 101(8), 1178-84

6. Ervin R.B., 2009. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report*, (13), 1-7
7. Gersch M.S., W. Mu , P. Cirillo , S. Reungjui , L. Zhang , C. Roncal , Y.Y. Sautin , R.J. Johnson , T. Nakagawa, 2007. Fructose, but not dextrose, accelerates the progression of chronic kidney disease, *Am J Physiol Renal Physiol*, 293(4), F1256-61.
8. Glushakova O., T. Kosugi, C. Roncal, W. Mu, M. Heinig, P. Cirillo, L.G. Sánchez-Lozada, R.J. Johnson, T. Nakagawa, 2008. Fructose induces the inflammatory molecule ICAM-1 in endothelial cells, *J Am Soc Nephrol*, 19(9), 1712-20
9. Hilgers K.F., A. Hartner, M. Porst, M. Mai, M. Wittmann, C. Hugo, D. Ganten, H. Geiger, R. Veelken, J.F. Mann., 2000. Monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage infiltration in hypertensive kidney injury, *Kidney Int*, 58(6), 2408-19
10. Hu Q.H., C. Wang, J.M. Li, D.M. Zhang, L.D. Kong, 2009. Allopurinol, rutin, and quercetin attenuate hyperuricemia and renal dysfunction in rats induced by fructose intake: renal organic ion transporter involvement, *Am J Physiol Renal Physiol*, 297(4), F1080-91
11. Ikeda M., U. Ikeda, M. Takahashi, K. Shimada, S. Minota, S. Kano , 1996. Nitric oxide inhibits intracellular adhesion molecule-1 expression in rat mesangial cells, *J Am Soc Nephrol*, 7(10), 2213-8
12. Johnson R.J., M.S. Segal, Y. Sautin, T. Nakagawa, D.I. Feig, D.H. Kang, M.S. Gersch, S. Benner, L.G. Sánchez-Lozada, 2007. 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(4), 899-906
13. Kanellis J., S. Watanabe, J.H. Li, D.H. Kang, P. Li, T. Nakagawa, A. Wamsley, D. Sheikh-Hamad, H.Y. Lan, L. Feng, R.J. Johnson, 2003. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2, *Hypertension*, 41(6), 1287-93
14. Kang D.H., T. Nakagawa, L. Feng, S. Watanabe, L. Han, M. Mazzali, L. Truong, R. Harris, R.J. Johnson, 2002. A role for uric acid in the progression of renal disease, *J Am Soc Nephrol*, 13(12), 2888-97
15. Khosla U.M., S. Zharikov, J.L. Finch, T. Nakagawa, C. Roncal, W. Mu, K. Krotova, E.R. Block, S. Prabhakar, R.J. Johnson, 2005. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction, *Kidney Int*, 67(5), 1739-42
16. Kizhner T., M.J. Werman, 2002. Long-term fructose intake: biochemical consequences and altered renal histology in the male rat, *Metabolism*, 51(12), 1538-47
17. Kozak M., B. Hayward, D. Borek, D.T. Bonthron, M. Jaskólski, 2001. Expression, purification and preliminary crystallographic studies of human ketohexokinase, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 57(Pt 4), 586-8
18. Leyva F., S.D. Anker, I.F. Godsland, M. Teixeira, P.G. Hellewell, W.J. Kox, P.A. Poole-Wilson, A.J. Coats, 1998. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation, *Eur Heart J*, 19(12), 1814-22
19. Machiko Endo, Tsunematsu Kaori , Ishizu Katsura, Ishizaki Syoichi and Ishizaka Hitoshi, 2002. Cause of Hyperuricemia and the Relationship between Hyperuricemia and Obesity-Related Factors in Obese Children, *Clinical Pediatric Endocrinology* Vol. 11 , No. 2, pp.71-75
20. Mazzali M., J. Hughes, Y.G. Kim, J.A. Jefferson, D.H. Kang, K.L. Gordon, H.Y. Lan, S. Kivlighn, R.J. Johnson, 2001. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism, *Hypertension*, 38(5), 1101-6
21. Nakagawa T., H. Hu, S. Zharikov, K.R. Tuttle, R.A. Short, O. Glushakova, X. Ouyang, D.I. Feig , E.R. Block, J. Herrera-Acosta, J.M. Patel, R.J. Johnson, 2006. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome, *Am J Physiol Renal Physiol*, 290(3), F625-31

22. Nakayama T., T. Kosugi, M. Gersch, T. Connor, L.G. Sanchez-Lozada, M.A. Lanaspá, C. Roncal, S.E. Perez-Pozo, R.J. Johnson, T. Nakagawa, 2010. Dietary fructose causes tubulointerstitial injury in the normal rat kidney, *Am J Physiol Renal Physiol*, 298(3), F712-20
23. Raimundo M., J.A. Lopes, 2011. Metabolic syndrome, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a dynamic and life-threatening triad, *Cardiol Res Pract*, 2011,747861
24. Sánchez-Lozada L.G., E. Tapia, P. Bautista-García, V. Soto, C. Avila-Casado, I.P. Vega-Campos, T. Nakagawa, L. Zhao, M. Franco, R.J. Johnson, 2008. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome, *Am J Physiol Renal Physiol*, 294(4), F710-8
25. Sánchez-Lozada L.G., E. Tapia, A. Jiménez, P. Bautista, M. Cristóbal, T. Nepomuceno, V. Soto, C. Avila-Casado, T. Nakagawa, R.J. Johnson, J. Herrera-Acosta, M. Franco, 2007. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats, *Am J Physiol Renal Physiol*, 292(1), F423-9
26. Sánchez-Lozada L.G., E. Tapia, J. Santamaría, C. Avila-Casado, V. Soto, T. Nepomuceno, B. Rodríguez-Iturbe, R.J. Johnson, J. Herrera-Acosta, 2005. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats, *Kidney Int*, 67(1), 237-47
27. Skeel A., T. Yoshimura, S.D. Showalter, S. Tanaka, E. Appella, E.J. Leonard, 1991. Macrophage stimulating protein: purification, partial amino acid sequence, and cellular activity, *J Exp Med*, 173(5), 1227-34
28. Stanhope K.L., P.J. Havel, 2008. Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance, *Curr Opin Lipidol*, 19(1), 16-24
29. Staub H.W., R.Jr. Thiessen, 1968. Dietary carbohydrate and serum cholesterol in rats, *J Nutr*, 95(4), 633-8
30. Strazzullo P., J.G. Puig, 2007. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk?, *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 17(6), 409-14
31. Takahashi M., U. Ikeda, J. Masuyama, H. Funayama, S. Kano, K. Shimada, 1996. Nitric oxide attenuates adhesion molecule expression in human endothelial cells, *Cytokine*, 8(11), 817-21
32. Tran L.T., V.G. Yuen, J.H. McNeill, 2009. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension, *Mol Cell Biochem*, 332(1-2), 145-59