

Metabolička inzulinska rezistencija i metabolizam purina

Metabolic Insulin Resistance and Purine Metabolism

Vanja Zjačić-Rotkvić, Darko Katalinić, Maja Berković

Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

Klinika za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KB "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska 29

Sažetak Metabolički sindrom ili sindrom X nekoliko je međusobno povezanih abnormalnosti koje povećavaju rizik od nastanka kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. To su dijabetes, hipertenzija, dislipidemija, hiperuricemija, debljina, odnosno bolesti u kojih se na početku patofiziološkog slijeda nalazi inzulinska rezistencija.

S kliničkoga gledišta, hiperuricemija treba upozoriti kliničara na povećani rizik od vaskularnih bolesti. Uloga urične kiseline i njezina povezanost s inzulinskom rezistencijom, kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim bolestima, bubrežnim bolestima i hipertenzijom, svaki dan postaje sve važnija i jedan je od esencijalnih čimbenika u kliničkoj evaluaciji i gradiranju fenomena metaboličkog sindroma i dijabetesa tipa 2.

Ključne riječi: inzulinska rezistencija, metabolički sindrom, hiperuricemija, dijabetes tipa 2, kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti

Summary Metabolic syndrome or syndrome X is a complex association of several interrelated abnormalities that increase the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases. These diseases include diabetes, hypertension, dyslipidaemia, hyperuricemia, obesity and other diseases resulting from insulin resistance. From a clinical standpoint, hyperuricemia should alert a clinician to an overall increased risk of vascular diseases. The topical role of uric acid and its relation to cardiovascular and cerebrovascular diseases and insulin resistance, renal disease and hypertension is rapidly evolving and it is one of essential factors in the clinical clustering phenomenon of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus.

Key words: insulin resistance, metabolic syndrome, hyperuricemia, diabetes type 2, cardiovascular and cerebrovascular diseases

Metabolizam purina i mokraćne kiseline

U metabolizmu stalno nastaju nukleozidi (npr. ATP) i slobodne dušične baze (adenin, gvanin, timin, citozin i uracil) koji su ujedno i gradivni dijelovi nukleinskih kiselina (DNA i RNA). Ako se dušične baze iznova ne upotrijebe za izgradnju nukleinskih kiselina, oksidiraju se u uričnu kiselinu preko niza biokemijskih reakcija uz posredovanje različitih enzima.

Uz albumine i globuline vezano je 5% mokraćne kiseline, dok je ostatak, u obliku natrijeva urata, slobodan u tkivnim tekućinama. Kod sisavaca se mokraćna kiselina oksidira dalje do alantoina i alantoinke kiseline koji se renalnom ekskrecijom izlučuju iz organizma. 70% ekskrecije, ali i reapsorpcija urata zbiva se putem glomerula i proksimalnih tubula te je

ovisna o serumskoj koncentraciji urata (SUA), dok u eliminaciji preostalih 30% urata sudjeluje crijevo. U slučaju renalne insuficijencije ono preuzima glavnu ekskretornu funkciju.

U dnevnom obratu purina dijetarni unos sudjeluje tek s trećinom, dok je ostatak purina endogenog podrijetla.

Definicija poremećaja purina i mokraćne kiseline

Česta posljedica mnogih poremećaja u metabolizmu purina je hiperuricemija. Definira se kao stanje u kojem vrijednosti mokraćne kiseline u plazmi u muškaraca prelaze 450 $\mu\text{mol/L}$, odnosno u žena 350 $\mu\text{mol/L}$. Najjasnija klinička manifestacija hiperuricemije je giht ili urični artritis, no i u 2-13% slučajeva kada je "asimptomatska", hiperuricemija je pretkazatelj rizika

od nastanka koronarne bolesti srca i cerebrovaskularnih bolesti (1).

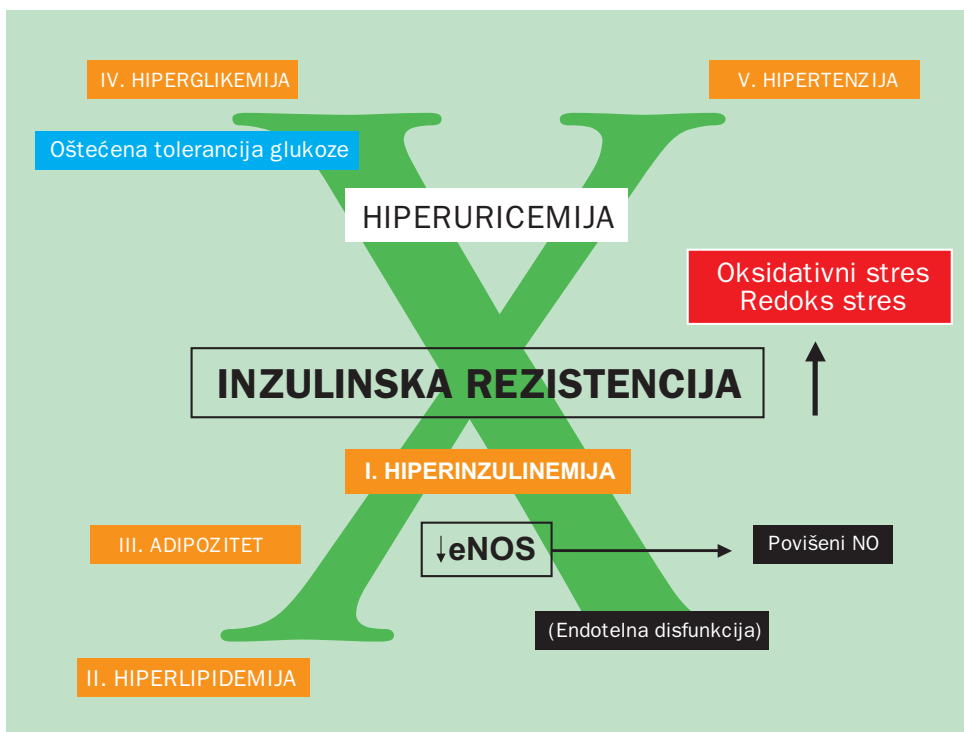
Giht ili urični artritis nastaje zbog odlaganja kristala urične kiseline u tkivima uključujući i sinoviju te dovodi do destrukcije zglobova ako se ne liječi, odnosno do rekurentnih epizoda upale zglobova. Hiperuricemija obično godinama prethodi atakama uričnog artritisa (i do 20 godina). Samo 5% bolesnika s uričnim artritisom čine žene, iako i u njih raste razina urične kiseline u plazmi nakon menopauze.

Uzroci nastajanja hiperuricemije

Hiperuricemija je najčešće posljedica smanjene eliminacije urata bubrežima, ili pak nastaje zbog njihove povećane produkcije, odnosno kombinacije navedenih stanja. Smanjena eliminacija mokraćne kiseline može biti posljedica smanjene glomerularne filtracije i tubularne sekrecije ili pak nastaje zbog povećane tubularne apsorpcije. Tubularna je sekrecija smanjena u pacijenata u acidozi (ketoacidoza, intoksikacija etanolom ili salicilatima) zbog kompetitivne tubularne sekrecije urata i organskih kiselina, a i neki lijekovi kao što su salicilati i pirazinamid koče tubularnu sekreciju urata. U bolesnika na diuretskoj terapiji

hiperuricemija je posljedica povećane tubularne reapsorpcije. Kod renalne insuficijencije, zbog patologije renalnog ekskrecijskog mehanizma, javlja se pojačana resorpcija urične kiseline iz glomerularnog filtrata. Svi ovi mehanizmi mogu biti jedan od uzroka hiperuricemije i klinički aktivnog oblika bolesti - gihta.

Hiperprodukcija urata je ili egzogena (posljedica dijetarnog unosa purina) ili pak endogena u sklopu povećane razgradnje purina. Najviše bolesnika s hiperuricemijom jesu primarni genski hiperproduktori u kojih defekt enzimske biokemijske pregradnje u purinskome metabolizmu dovodi do nakupljanja međuprodukata razgradnje purina (npr. mutacija gena za urikazu koja je osnovni enzim za pretvorbu urične kiseline do allantoina). Manji postotak hiperproduktora mokraćne kiseline ima potpuni ili djelomični nedostatak enzima koji sudjeluju u metabolizmu purina poput hipoksantin gvanin fosforiboziltransferaze - HGPRT u Lesch-Nyhanovu odnosno Kelley-Seegmillerovu sindromu. Ubrzana razgradnja purina nastaje i u stanjima ubrzane stanične proliferacije i pregradnje poput blastičnih kriza u leukemijama ili pak pri apoptozi stanica (koja nastaje nakon kemoterapije ili pak uz rabdomiolizu). Također se hiperuricemija nalazi uz stanja poput glikogenoza, a posljedica je razgradnje mišićnog ATP-a.

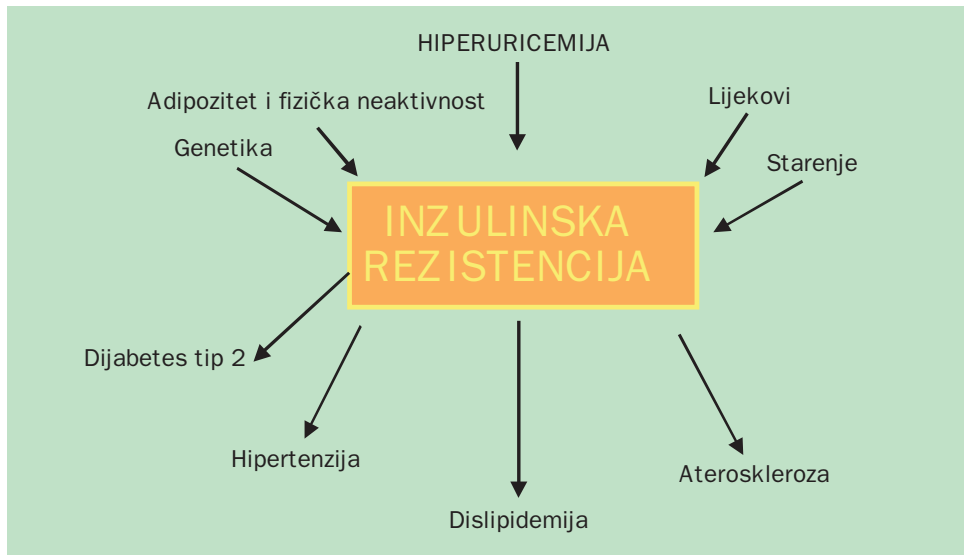


Slika 1. Metabolički sindrom (čimbenici metaboličkog sindroma)

Legenda:

eNOS = endotelna dušik oksid sintetaza

NO = dušični oksid



Slika 2. Inzulinska rezistencija: uzroci i povezana stanja

Povezanost inzulinske rezistencije i metabolizma purina

Hiperuricemija kao pretkazatelj koronarne bolesti srca i cerebrovaskularnih bolesti

Udruženost hiperuricemije s komponentama metaboličkog sindroma prvi je put opisana 1923. godine, kada je hiperuricemija svrstana uz hipertenziju i hiperglikemiju. Pedesetih godina prošlog stoljeća su Gertler i suradnici uočili da se prerana koronarna bolest srca javlja u muškaraca nižeg rasta, povećanog antero-posteriornog promjera prsnog koša s hiperkolesterolemijom i hiperuricemijom (2). Kasnija istraživanja potvrdila su povezanost rane aterogeneze uz poremećaje u metabolizmu ugljikohidrata, lipida i purina, a pripadnost hiperuricemije metaboličkomu sindromu (slika 1) vezanom uz inzulinsku rezistenciju te metaboličke i hemodinamske reperkusije prepoznata je od mnogih autora (3-6).

Danas se zna da uz smrtonosni kvartet kako se još nazivaju hipertenzija, hiperinzulinemija, hiperglikemija i hiperlipidemija, važnu ulogu imaju i hiperuricemija, hiperhomocisteinemija, slobodni radikali kisika i visokosenzitivni CRP (C-reaktivni protein). Oko 63% pacijenata sa sindromom inzulinske rezistencije ima i pridruženu hiperuricemiju (slika 2).

Iako je još prijeporno koliko su serumski urati (SUA) nezavisni čimbenik rizika u nastanku kardiovaskularnih bolesti, jasno je da su pretkazatelj kardiovaskularnih i bubrenih bolesti posebice u pacijenata s pridruženom hipertenzijom, šećernom bolesti ili popuštanjem srca (3). Čini se međutim da je hiperuricemija prediktor budućih kardiovaskularnih događaja ne samo kod hipertoničara

i pacijenata s preegzistentnom koronarnom bolešću srca već i u zdravoj populaciji.

Hiperuricemija uz metabolički sindrom, ateroskleropatiju, homocisteinemiju te trombogenost

Endotel je elegantna simfonija odgovorna za sintezu i lučenje različitih biološki aktivnih molekula.

Zbog navedenoga je važno razumjeti povezanost serumskih urata s oštećenjem i disfunkcijom endotela, smanjenjem endotelnoća dušičnog oksida (eNO) te interakciju urata s ranije prepoznatim toksičnim supstratima poput slobodnih radikala, što za posljedicu ima ubranu aterosklerozu. Do danas poznati multipli toksični metaboliti, odgovorni za nastanak slobodnih radikala i aterogenezu sažeti su u akronimu A-FLIGHT-U, a između ostalog uključuju angiotenzin II, amilin, amiloid, produkte glikozilacije (AGE), apolipoprotein B, slobodne masne kiseline, lipotoksičnost, hiperlipidemiju, inzulinsku toksičnost (hiperinzulinemija), upalnu komponentu, glukotoksičnost, hipertenziju, homocisteinsku toksičnost, CRP te konačno toksičnost urata.

Za ovo posljednje zanimljivo je spomenuti antioksidativni učinak koji urati imaju u fiziološkoj razini te zatim nastanak paradoksalnog, prooksidativnog učinka kada su vrijednosti SUA povišene (tablica 1).

Navedeni čimbenici, sinergističkim toksičnim učinkom dovode do progresije i akceleracije aterosklerotskih promjena te nepovoljnog remodeliranja krvnih žila. Ključnu ulogu ima hiperinzulinemija koja svojim višestruko negativnim djelovanjem (aktivirajući renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, retencijom Na i H₂O, aktivacijom simpatikusa, poticanjem

Tablica 1. Akronim A-FLIGHT-U

A	Angiotenzin II Amilin (hiperamilinemija/toksičnost amiloida) AGEs/AFEs (advanced glycosilation/fructosylation endproducts - završni produkti glikozilacije/fruktozilacije) Apolipoprotein B Antioxidant reserve compromised (kompromitirana rezerva antioksidansa) Aging (starenje) ADMA (asimetrični dimetil-arginin)
F	Free fatty acid toxicity (toksičnost slobodnih masnih kiselina)
L	Lipotoxicity (hiperlipidemija)
I	Inzulin (endogena hiperinzulinemija-hiperproinzulinemija) Inflammation toxicity (upala)
G	Glukotoksičnost - Sorbitol/poliolski put - Pseudohipoksija (povišen omjer NADH/NAD)
H	Hipertenzija Homocistein Hs-CRP (high specific-CRP)
T	Trigliceridi
U	Urična kiselina

proliferacije glatkih mišićnih stanica u stijenci krvne žile te povišenjem njezina tonusa i konačno povećanim stvaranjem kisikovih superoksida i slobodnih radikala) dovodi i do povećane apsorpcije urata i povećanja razine SUA. Preko retencije natrija potiče se negativni začarani krug i pridonosi kardiovaskularnomu riziku (7). Navedene se promjene događaju i aktivacijom nuklearnoga transkripcijskog faktora NFkappa B i kemoprivlačnog proteina 1 podrijetla monocita. Pokazana je i pozitivna korelacija vrijednosti urata i TNF- α kod pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca, a i poticanje inflamatornog odgovora preko mononuklearne produkcije IL-1 β i IL-6, gdje važnu prediktivnu ulogu ima i CRP (8).

Inzulin, proinzulin i amilin (djelujući odvojeno, ali i sinergistički) aktiviraju RAAS s posljedičnim povišenjem razine angiotenzina II, koji svojim djelovanjem na oksidativno-reduktivne stanične mehanizme povećava stvaranje reaktivnih kisikovih radikala u intimi krvnih žila.

U navedenim je stanjima dokazana pojačana trombogenost, povišene su vrijednosti PAI (inhibitor aktivatora plazminogena) i fibrinogena, a uz tkivni faktor podrijetla vulnerabilnih krvnih žila i višestruko veći rizik od stvaranja tromba na mjestu rupture nestabilnog aterosklerotskog plaka (9).

Direktna povezanost homocisteina i razine SUA te njihov utjecaj na razvoj i progresiju ateroskleroze posebno su izraženi u nestabilnom aterosklerotskom plaku, u

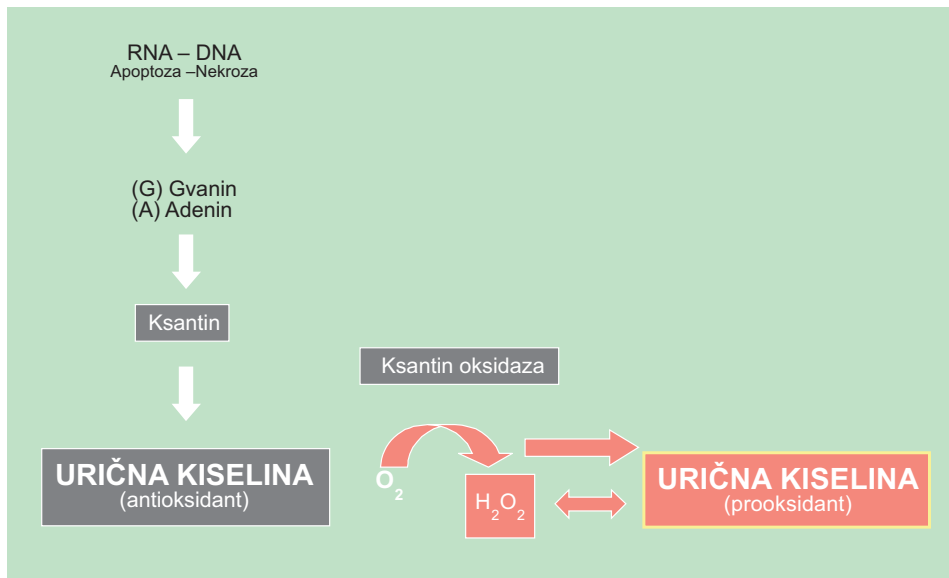
mikrookolišu sa smanjenom razinom antioksidativnih čimbenik (10).

Hiperuricemija i inzulinska rezistencija

Već smo napomenuli da se inzulinska rezistencija i poremećaji metabolizma urične kiseline ne mogu promatrati izolirano, nego da su samo dijelovi metaboličkog sindroma.

Hiperinzulinemija, kao jedna od temeljnih pretpostavki inzulinske rezistencije:

1. snižava renalnu ekskreciju urične kiseline direktnim djelovanjem na stanice glomerularne membrane;
2. povećava tubularnu reapsorpciju elektrolita i vode, što za posljedicu ima povećanu reapsorpciju urične kiseline iz primarnog urina. Ovo je posredovano stimulacijom renalnoga tubularnog izmjenjivača natrij-vodik, što ubrzava reapsorpciju ne samo natrija, klorida i bikarbonata već i organskih aniona kao što su urati.
3. povećava oksidacijsku sposobnost enzima uključenih u metabolizam urata, što rezultira povećanom pretvorbom purinskih metabolita u uričnu kiselinu;
4. zajedno s proinzulinskom molekulom sinergistički aktivira angiotenzinski sustav uz supsekvencijsko povišenje koncentracije angiotenzina II. On inducira NADPH-oksidadu, povećava se koncentracija NADP-a, raste oksidacijska sposobnost slobodnih kisikovih radikala, te je povećano pretvaranje preuričnih metabolita u



Slika 3. Antioksidacijsko-prooksidacijski krug (metabolizam purina i stvaranje urične kiseline)

urličnu kiselinu, ali i oštećenje endotela vaskulature s ubrzanjem procesa ateroskleroze (7).

Reaven i Zavorini predlažu 1993. godine da hiperuricemija bude dio metaboličkih i hemodinamskih abnormalnosti povezanih s inzulinskom rezistencijom i/ili hiperinzulinemijom unutar metaboličkog sindroma. Urična kiselina u ranim fazama ateroskleroze poznati je antioksidant i jedna od najvažnijih odrednica antioksidacijskog kapaciteta plazme. Kasnije, u procesu ateroskleroze, kada su vrijednosti urične kiseline povišene, ovaj antioksidant paradoksalno postaje prooksidant. Čini se da postojanje inzulinske rezistencije dodatno ubrzava taj proces. Tvari kao što su dušični oksid i askorbinska kiselina (vitamin C) inhibiraju proces prooksidacije i na taj način štite endotel žilja (slika 3).

Nije potpuno poznato kojim mehanizmom utječe inzulinska rezistencija na nastanak gihta, odnosno zašto potiče odlaganje kristala urične kiseline u tkiva. Je li učinak dijetalnih mjera u liječenju gihta povezan s uzimanjem prehrambenih tvari koje smanjuju i inzulinsku rezistenciju ostaje upitno.

Hiperuricemija i hipertenzija

Hiperuricemija je prisutna u 25% bolesnika s neliječenom hipertenzijom, 50% bolesnika koji uzimaju diuretike te čak u 75% bolesnika s malignom hipertenzijom (11). Potencijalni mehanizmi u podlozi ove povezanosti uključuju: smanjen protok krvi kroz bubrege (smanjena glomerularna filtracija) koja stimulira reapsorpciju urata; mikrovaskularna oštećenja koja rezultiraju ishemijom lokalnog tkiva; ishemiju s povećanom produkcijom laktata koji blokira sekreciju urata u proksimalnim tubulima te povećanu proizvodnju

urata i slobodnih radikala putem ksantin oksidaze zbog raspada RNA-DNA uzrokovanog ishemijom. Kod bolesnika s kardiovaskularnom bolešću i hipertenzijom izražena je endotelna disfunkcija te proinflatorno stanje zbog povećane koncentracije inflamatornih citokina i slobodnih radikala; kao posljedica smanjuju se vrijednosti eNO, a povećavaju razine superoksida unutar endotela. Neke se od promjena zbivaju putem ksantin oksidaze, enzima koji blokiraju alopurinol i oksipurinol, reverzibilno povećavajući eNO te time ostvarujući protektivne učinke kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti i dekompenzacijom srca.

Hiperuricemija i pretilost

Hiperuricemija se veže uz povećane vrijednosti BMI (body mass index), jedan od pridruženih čimbenika metaboličkog sindroma i šećerne bolesti tipa 2. Smatra se da je leptin, povišen u stanjima poput dijabetesa i pretilosti, do sada neprepoznata karika između hiperuricemije i navedenih stanja. Hipertrigliceridemija te slobodne masne kiseline, čineći lipotoksičnu komponentu akronima A-FLIGHT-U, povezane su s hiperuricemijom nevezano uz pretilost i centralni tip debljine (12).

Hiperuricemija i hiperglikemija

(intolerancija glukoze, šećerna bolest tip 2)

Hiperglikemija inducira i oksidativni i reduktivni stres putem produkata glikozilacije (AGE) i slobodnih radikala, odnosno stvaranjem stanja pseudohipoksije s akumulacijom NADH i NADPH u intimi krvnih žila. Navedene su promjene okupljene pod nazivom glukotoksičnost i dio su akronima A-FLIGHT-U. Kao

posljedica dolazi do gubitka antioksidanata poput glutationa i superoksid dismutaza u intimi krvne žile, a u takvom se okruženju gubi i antioksidativni učinak urata te on prolazi svoju paradoksalnu transformaciju u prooksidant.

Liječenje hiperuricemije

U liječenju hiperuricemije, osim dijete (dijabetičke i hipolipemijske te s manje purina) važnu ulogu imaju i lijekovi koji inhibiraju ksantin oksidazu - ključan enzim u sintezi mokraćne kiseline. Danas je dostupan alopurinol (u dozi 100-200 mg, do maksimalno 800 mg/dan), a djelotvorni su i antioksidanti poput vitamina C i NO koji inhibiraju negativni učinak urata. Praćenjem uricemije u bolesnika u kojih su liječene druge komponente metaboličkog sindroma uočeni su povoljni učinci metformina (Gluformin®, PLIVA), tiazolidindiona, inhibitora konvertaze angiotenzina, statina (Statex®, PLIVA) i gemfibrozila, međutim potrebne su veće randomizirane studije za donošenje konačnih zaključaka.

Zaključak

Vrijednosti urata u gornjoj, fiziološkoj trećini raspona zajedno s hiperuricemijom treba smatrati važnim toksičnim čimbenikom koji uz ostale poput

lipotoksičnosti, glukotoksičnosti i hiperinzulinemije pridonosi disfunkciji endotela i akceleraciji ateroskleroze.

S vremenom, navedeni čimbenici (A-FLIGHT-U) pojedinačno, ali i sinergističkim djelovanjem rezultiraju u komplikacijama metaboličkog sindroma, tipa 2 šećerne bolesti, ateroskleropatiji i nedijabetičkoj aterosklerozi.

Zanimljivo je da je u početnim stadijima aterogeneze upravo SUA vodeći antioksidant i pokazatelj antioksidativnog učinka plazme. Kasnije tijekom napredovanja aterosklerotskog procesa, čak i vrijednosti SUA u gornjoj trećini fiziološkog raspona, odnosno povišene vrijednosti, iz do tada antioksidativnih prelaze u prooksidativne čimbenike. Navedenom paradoksu pridonosi milje u kojem se aterogeneza događa, npr. aciditet, (ne)prisustnost drugih antioksidanta. U akceleriranoj je fazi ateroskleroze (kao i kod kapilara oštećenih hipertenzijom i šećernom bolešću) intima kiselog pH, smanjena je razina eNO, a izražena je disfunkcija endotela što pridonosi paradoksalnom učinku urata. Predmnijeva se da u nestabilnom aterosklerotskom plaku (kiseli medij) dolazi do apoptoze i nekroze što je izvor purina (adenina i gvanina) potrebnih za sintezu urata. Također unutar plaka dolazi do krvarenja i oslobađanja metala poput bakra i željeza koji sudjeluju u reakcijama akumuliranja produkata oksidativnog stresa.

Literatura

- CULLETON BF, LARSON MG, KANNEL WB, LEVY D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131(1):7-13.
- GERTLER MM, DRISKELL MM, BLAND EF, GARN SM, LEARMAN J, LEVINE SA, SPRAGUE HB, WHITE PD. Clinical aspects of coronary heart disease; an analysis of 100 cases in patients 23 to 40 years of age with myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1951; 146(14):1291-5.
- HAYDEN MR, TYAGI SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutrition and Metabolism* 2004; 1:10.
- KANNEL WB, CASTELLI WP, MCNAMARA PM. The coronary profile: 12-year follow-up in the Framingham study. *J Occup Med* 1967; 9(12):611-9.
- ALDERMAN MH. Uric acid and cardiovascular risk. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2(2):126-30.
- ZAVARONI I, MAZZA S, FANTUZZI M, DALL'AGLIO E, BONORA E, DELSIGNORE R, PASSERI M, REAVEN GM. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricemia. *J Intern Med* 1993; 234(1):25-30.
- HAYDEN MR, TYAGI SC. Intimal redox stress: Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis. Cardiovasc Diabetol.* 2002; 1(1):3.
- JOHNSON RJ, TUTTLE KR. Much ado about nothing, or much to do about something? The continuing controversy over the role of uric acid in cardiovascular disease. *Hypertension.* 2000; 35(3): E10.
- HAYDEN MR, TYAGI SC. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atherosclerosis) with hyperglycaemia a late manifestation? The role of NOS, NO and redox stress. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2(1):2.
- HAYDEN MR, TYAGI SC. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atherosclerosis: The pleiotropic effects of folate supplementation. *Nutr J* 2004; 3(1):4.
- CANNON PJ, STASON WB, DEMARTINI FE, SOMMERS SC, LARAGH JH. Hyperuricaemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med* 1966; 275(9):457-64.
- BEDIR A, TOPBAS M, TANYERI F, ALVUR M, ARIK N. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentration in humans. *Jpn Heart J* 2003; 44(4):527-36.