

# Kaptein Vom – hadde han bare podagra?

Inntak av fruktose, men ikke glukose, stimulerer purinmetabolismen og produksjonen av urinsyre og øker leverens produksjon av fettstoffer. Urinsyrenivået kan ha større betydning for utvikling av kardiovaskulær sykdom enn hittil antatt. Bruk av fruktose som søtningsmiddel i ferdigprosessert mat har vært sterkt økende.

**Tor Erik Widerøe**

*tor-erik.wideroe@ntnu.no*

Institutt for kreftforskning og molekylærmedisin

Det medisinske fakultet

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

7491 Trondheim

Tegneserien Knoll og Tott med blant annet kaptein Vom ble laget av amerikaneren Rudolph Dirks (1877–1968). Serien startet i 1887 i søndagsmagasinet *New York Journal* og er den eldste tegneserien som fortsatt trykkes.

Hvorfor var kaptein Vom overvektig og hadde podagra? Fremtredende leger mente på 1800-tallet at podagra var assosiert med urinsyre i blodet (1), og at urinsyre kunne være en av flere årsaker til høyt blodtrykk (2). Kanskje var denne kunnskapen grunnleggende for fremstillingen av kaptein Vom? Likevel er ikke urinsyre omtalt som en risikofaktor av kausal betydning for kardiovaskulær sykdom i internasjonale behandlingsretningslinjer (3).

## Urinsyre – et tilbakeblikk

En sammenheng mellom høye urinsyreverdier og kardiovaskulær sykdom, spesielt ved hypertensjon og metabolsk syndrom, har vært kjent lenge, men høye urinsyrekonentrasjoner har stort sett vært vurdert som et sekundært fenomen uten kausal betydning. Ved asymptomatiske høye urinsyreverdier er det mange som har hypertensjon, overvekt, metabolsk syndrom, nyresykdom og kardiovaskulær sykdom. Ved podagra er mer enn 70 % overvektige, over 50 % har hypertensjon, nesten alle har nyresvikt, og om lag 90 % utvikler hjerte- og karsykdom, hvorav om lag 20 % dør av dette (4, 5).

For ca. 15 millioner år siden utviklet en av våre forfedre en mutasjon i genet for urokinase, et leverenzym som spalter urinsyre til allantoin som endeprodukt. Mennesker og store aper, slik som sjimpanser og gorillaer, har høyere urinsyrenivå i blodet enn laverestående pattedyr. Mennesker har nedsatt evne til å regulere konsentrasjonen av urinsyre utover den renale utskillingen (6, 7).

## Glukose og fruktose – et tilbakeblikk

Dyrking av sukkerrør, som ga rørsukker, startet i New Guinea og India. Rørsukker kom via Venezia og andre havnebyer til Europa i middelalderen. Christopher Columbus brakte det til Haiti og den nye verden i 1493. Gjennom det 18. århundret økte produksjonen av sukker fra sukkerroer. Fra begge plantene utvinnes sukrose, et disakkarid som består av like deler glukose og fruktose, og som brukes som bordsukker i vanlig husholdning. Senere, ved spalting av stivelse til glukose (corn syrup), økte forbruket av sukker betydelig, spesielt som søtningsmiddel i ferdigprosessert mat.

I 1970 greide en japansk forskergruppe å spalte stivelse til både glukose og mer enn 50 % fruktose (high fructose corn syrup, HFCS) (8). Dette var et gjennombrudd for tilsetning av sukker i prosessert mat og utgjør den største andelen av daglig inntatt fruktose i USA (9). I forhold til glukose er fruktose søtere, billigere, mer oppløselig ved lavere temperaturer og mer stabil. Fruktosukker er i dag det mest brukte naturlige søtningsmidlet i mat og drikkevarer og er ansvarlig for mer enn 40 % av kaloriske søtningsmidler tilsatt prosessert mat og drikkevarer. I perioden 1970–90 økte HFCS-forbruket mer enn 1 000 %, betydelig mer enn endret inntak av andre næringsmidler (10). I industrialiserte land er det en sammenheng mellom økt inntak av fruktsukker og økt forekomst av hypertensjon, overvekt, metabolsk syndrom, diabetes, nyresvikt og kardiovaskulær sykdom (9). Frukt og spesielt grønnsaker utgjør en liten del av det daglige inntaket av fruktsukker.

## Omsetning av fruktsukker

I Norge har fruktsukker som næringsmiddel ikke vært omtalt av Statens næringsmiddelråd. Innholdet av fruktsukker i norske matvarer angis ikke, noe det heller ikke er krav om. Enkelte kostholdseksperter har anbefalt å erstatte glukose med fruktose, fordi fruktose angis å ikke stimulere insulinproduksjonen og har en lavere «glukoseindeks» med mindre fedmeutvikling som følge.

Fruktose absorberes uforandret i tynntarm, 50 % metaboliseres i lever, og resten

tas opp av nyre og fettvev. Det transporteres intracellulært via transportproteinene GLUT-2 og GLUT-5. Begge disse proteinene finnes i endotelceller og i nyretubulisceller, spesielt i proksimale tubulus. Fruktose kan fosforyleres via heksokinase, men fortrenses av glukose, som har preferanse. Fosforyleringen skjer derfor via ketoheksokinase (fruktokinase). Fruktose passerer forbi alle glykolytiske kontrollposter. Passasjen via ketoheksokinase har ingen negativ tilbakekoblingsmekanisme, og fruktose blir fosforylert inntil adenosintrifosfat (ATP) er brukt opp. Som en reserveløsning blir enzymene i purinmetabolismen (xantinoxidoreduktaser) aktivert slik at produksjonen av endeproduktet urinsyre økes (11).

Urinsyre er en intracellulær oksidant, hemmer produksjonen av nitrittoksid og stimulerer monocyttekjemotaktisk protein-1 (MCP-1), et proinflammatorisk protein som gir fibroseutvikling i nyren (12). Metaboliseringen av fruktose er med andre ord ikke begrenset av tilgjengelig ATP. Fruktose påvirker proteiner (protein-1c) som er involvert i reguleringen av genuttrykket for hepatisk lipogenese (13). Det er også påvist at fruktose stimulerer endoteliale inflammatoriske prosesser via intercellulært adhesjonsmolekyl (ICAM-1) og hemmer produksjonen av endotelial nitrittoksidsyntase (14).

## Fruktsukker og metabolsk syndrom, hypertensjon og renal sykdom

I dyreeksperimentelle studier medfører inntak av fruktose i fire uker høyere urinsyrenivåer i blod, nedsatt renal utskilling av urinsyre, høyere triglyseridnivåer, høyere fastende insulinivåer, økt insulinproduksjon ved glukosetoleransetest og nedsatt insulin-sensitivitetsindeks sammenliknet med inntak av glukose. Alle disse forskjellene utliknes ved inntak av xantinoksidasehemmeren allopurinol (15). Inntak av fruktose gir signifikant større progrediering av kronisk nyresvikt, større nyrer, glomerulær hypertrofi med fokal segmental sklerose og økt interstiell fibrose sammenliknet med glukose (16).

Økt perifer insulinresistens kan forklares ved at urinsyre og/eller fruktose hemmer produksjonen av nitrittoksid og derfor ned-



Kaptein Vom på forsiden av Knoll og Tott. © KFS/Bulls

satt perifer sirkulasjon. Stimulert produksjon av MCP-1 og ICAM-1 kan forklare den renale effekten.

Glukosetoleransetest utført på voksne overvektige personer etter ni ukers forbehandling med ekvivalente mengder glukose eller fruktose, viser signifikant høyere glukose- og insulinverdier etter forutgående inntak av fruktose sammenliknet med glukose. Det samme gjelder leverens de novo lipogenese og abdominal fettavleiring (13).

Ved en oppfølging av over 46 000 menn gjennom 12 år med selvrapportert kostanamnese fant man at inntak av sukkerholdige drikkevarer og fruktose, inklusive frukt og fruktjuice med høyt innhold av fruktose, var sterkt assosiert med økt risiko for podagra (17). En tverrsnittsstudie fra USA viste at inntak av  $\geq 75$  g fruktose daglig er uavhengig assosiert med høyere blodtrykk hos voksne (18). I en kontrollert intervensjonsstudie fikk voksne menn 200 g fruktose i 14 dager med eller uten tillegg av allopurinol. Begge gruppene utviklet funn forenlig med metabolsk syndrom, og allopurinol hadde en klar blodtrykksreducerende effekt (19).

#### Urinsyre og kardiovaskulær risiko

Dyreksperimentelt er det en lineær assosiasjon mellom urinsyrekonsentrasjonen

i blod og acetylkolinmediert vasodilatasjon (15). Det samme er tilfellet hos friske voksne med normale urinsyreverdier (20). Hos voksne med ubehandlet ukomplisert hypertensjon er urinsyrekonsentrasjonen uavhengig og sterkere assosiert med endotel dysfunksjon enn hva systolisk blodtrykk og hyperlipidemi er (21).

Det er gjennomført flere studier for å påvise kausale sammenhenger av klinisk betydning mellom urinsyre, endotelfunksjon og sykdom (22–24). I en studie med 78 barn i alderen 8–13 år hadde de med fødselsvekt  $< 2 500$  g høyere urinsyreverdier, dårligere endotelfunksjon og høyere systolisk blodtrykk enn dem med fødselsvekt  $> 3 000$  g (24). I en retrospektiv analyse av 125 personer i alderen 6–18 år henvisst for hypertensjon hadde barn med essensiell hypertensjon lavere fødselsvekt. Det ble funnet en lineær assosiasjon mellom blodtrykksnivå og urinsyrenivå både hos dem med normalt og dem med forhøyet blodtrykk (23). Reduksjon av urinsyrenivået ved bruk av allopurinol ga lavere blodtrykk. Hypotesen om effekten av lavt antall nefroner ved lav fødselsvekt ble diskutert.

I en tverrsnittundersøkelse med 1 370 gutter og jenter i alderen 12–17 år fant man en lineær assosiasjon mellom kvartiler av

urinsyrenivå og metabolsk syndrom og mellom urinsyrenivå og antall komponenter av metabolsk syndrom (25). I to ferske studier så man at allopurinol reduserte venstre ventrikkel-hypertrofi og endotelial dysfunksjon etter ni måneder hos pasienter med kronisk nyresvikt (Kao og medarbeidere, European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Congress, 27.6. 2010) og bedret koronar hypoksi etter seks uker vurdert ved elektrokardiografi og forekomst av brystmerter (26).

#### Urinsyre og renal risiko

I flere store oppfølgingsstudier med flere tusen deltakere var urinsyre konsentrasjonen ved start en uavhengig risikofaktor for nyttilkommet nyresvikt (27, 28). I en kontrollert intervensjonsstudie i 12 måneder var progresjon av nyresvikt blant personer med hyperurikemi signifikant mindre ved bruk av allopurinol sammenliknet med kontrollgruppen (29).

#### Inntak av fruktose

Dyreksperimentelle og kliniske studier gir et forvarsel om at fruktose har negative effekter på kardiovaskulær helse. Den kliniske betydningen er ikke avklart. Inntak av  $> 74$  g fruktose har vist seg å være

uavhengig assosiert med høyere blodtrykk (18). En metaanalyse av 14 randomiserte og ikke-randomiserte studier der fruktose erstattet sukrose, glukose og stivelse, viste usikre forskjeller i fastende HbA1c- og triglyserid-verdier (30). Forfatterne konkluderte med at i sammenlikning med stivelse er et fruktoseinntak på >100 g daglig ugunstig (fruktoseinntaket blant voksne amerikanere er opp til 150 g daglig). Studiene er ulike, og resultatene er vanskelig å tolke.

### Konklusjon

Ut ifra vitenskapelige studier er det grunn til å skjerpe den offentlige interessen for ernæringsmessig uheldige konsekvenser av høyt fruktoseinntak, spesielt som søtningmiddel i ferdigprosesserte matvarer og drikker. Fruktose er – sammenliknet med glukose – et «tveegget sverd» som gir økt produksjon av både lipider og urinsyre. Barn og ungdom er mest utsatt.

Kaptein Vom hadde podagra, en klinisk følge av økt urinsyrenivå og indikasjon for intervensjon. Men kaptein Vom var også betydelig verre stilt med tanke på metabolsk syndrom, kardiiovaskulær sykdom og kronisk nyresvikt, der urinsyre kan ha kausal betydning. Forebyggende urinsyrereduserende behandling burde vært igangsatt.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

### Litteratur

- Garrod A. Observations on the blood and urine of gout, rheumatism and Bright's disease. *Med Chir Trans* 1848; 31: 83.
- Mohamed F. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet* 1879; 1: 399–401.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (suppl 2): E1–40.
- Talbot JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine (Baltimore)* 1960; 39: 405–67.
- Breckenridge A. Hypertension and hyperuricaemia. *Lancet* 1966; 1: 15–8.
- Wu XW, Muzny DM, Lee CC et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol* 1992; 34: 78–84.
- Oda M, Satta Y, Takenaka O et al. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol* 2002; 19: 640–53.
- Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 1059–64.
- Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y 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* 2007; 86: 899–906.
- Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C et al. Dietary fructose consumption among US children and adults: the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape J Med* 2008; 10: 160.
- van den Berghe G. Fructose: Metabolism and short-term effects on carbohydrate and purine metabolic pathways. *Prog Biochem Pharmacol* 1986; 21: 1–32.
- Cirillo P, Gersch MS, Mu W et al. Ketoheksokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 545–53.
- Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009; 119: 1322–34.
- Glushakova O, Kosugi T, Roncal C et al. Fructose induces the inflammatory molecule ICAM-1 in endothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1712–20.
- Nakagawa T, Hu H, Zharikov S et al. A causal role of uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F625–31.
- Gersch MS, Mu W, Cirillo P et al. Fructose, but not dextrose, accelerates the progression of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F1256–61.
- Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 336: 309–12.
- Jalal DI, Smits G, Johnson RJ et al. Increased fructose associates with elevated blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1543–9.
- Perez-Pozo SE, Schold J, Nakagawa T et al. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes* 2010; 34: 454–61.
- Erdogan D, Gullu H, Caliskan M et al. Relationship of uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1276–82.
- Zoccali C, Maio R, Mallamaci F et al. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1466–71.
- Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 247–52.
- Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int* 2004; 66: 281–7.
- Franco MC, Christofalo DM, Sawaya AL et al. Effect of low birth weight in 8- to 13-year-old children. Implications in endothelial function and uric acid level. *Hypertension* 2006; 48: 45–50.
- Ford ES, Li C, Cook S et al. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115: 2526–32.
- Noman A, Ang DS, Ogston S et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010; 375: 2161–7.
- Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2407–13.
- Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1204–11.
- Siu Y-P, Leung K-T, Tong MK et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 51–9.
- Livesy G, Taylor R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1419–37.

*Mottatt 5.7. 2010, første revisjon innsendt 7.10. 2010, godkjent 4.11. 2010.  
Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.*