

Fruktóz

ÖRÖKLŐDŐ FRUKTÓZ INTOLERANCIA.

Esetismertetés

A kisgyerekeknek hányingere volt, hányt és hipoglikémia tüneteit mutatta. Izzadt, remegett és kollapszus érzése volt. Az anamnézis szerint ezek a rohamszerű rosszullétek gyakran jelentkeztek gyümölcs, vagy nádcukor fogyasztása után. Ennek eredményeként a gyümölcsökkel szemben erős averzió alakult ki a gyermekben így az anya az étrendben multivitamin preparátumokat használt. A gyermek súlya elmaradt a normálistól. Csecsemőkorában anyatejjel táplálták, mely idő alatt tünetmentes volt. A klinikai vizsgálatok enyhe májcirrózist, normál glukóz tolerancia tesztet, és olyan redukáló anyagokat mutattak ki a vizeletben, amely nem mutatott reakciót a glukóz kimutatásra specifikus teszt csíkkal.

Fruktóz tolerancia vizsgálat során a beteg 3 g/m^2 testfelület fruktózt kapott intravénásan. 30 percen belül hipoglikémia tüneteinek jelentkeztek. A vércukor enzimikus mérése megerősítette a hipoglikémia diagnózisát, amely a fruktóz adása után 60-90 perccel volt a legsúlyosabb. A vér fruktóz koncentrációja maximumát, $3,3 \text{ mmol/litert}$, 15 perc után érte el és 2 és fél óra elteltével fokozatosan nullára csökkent. Az anorganikus foszfát koncentrációja 50 %-ra csökkent és másfél óra múlva a szérum AST (aszpartát aminotranszferáz) és ALT (alanin aminotranszferáz) koncentrációja megemelkedett. A vizeletben nagymennyiségű fruktóz ürült.

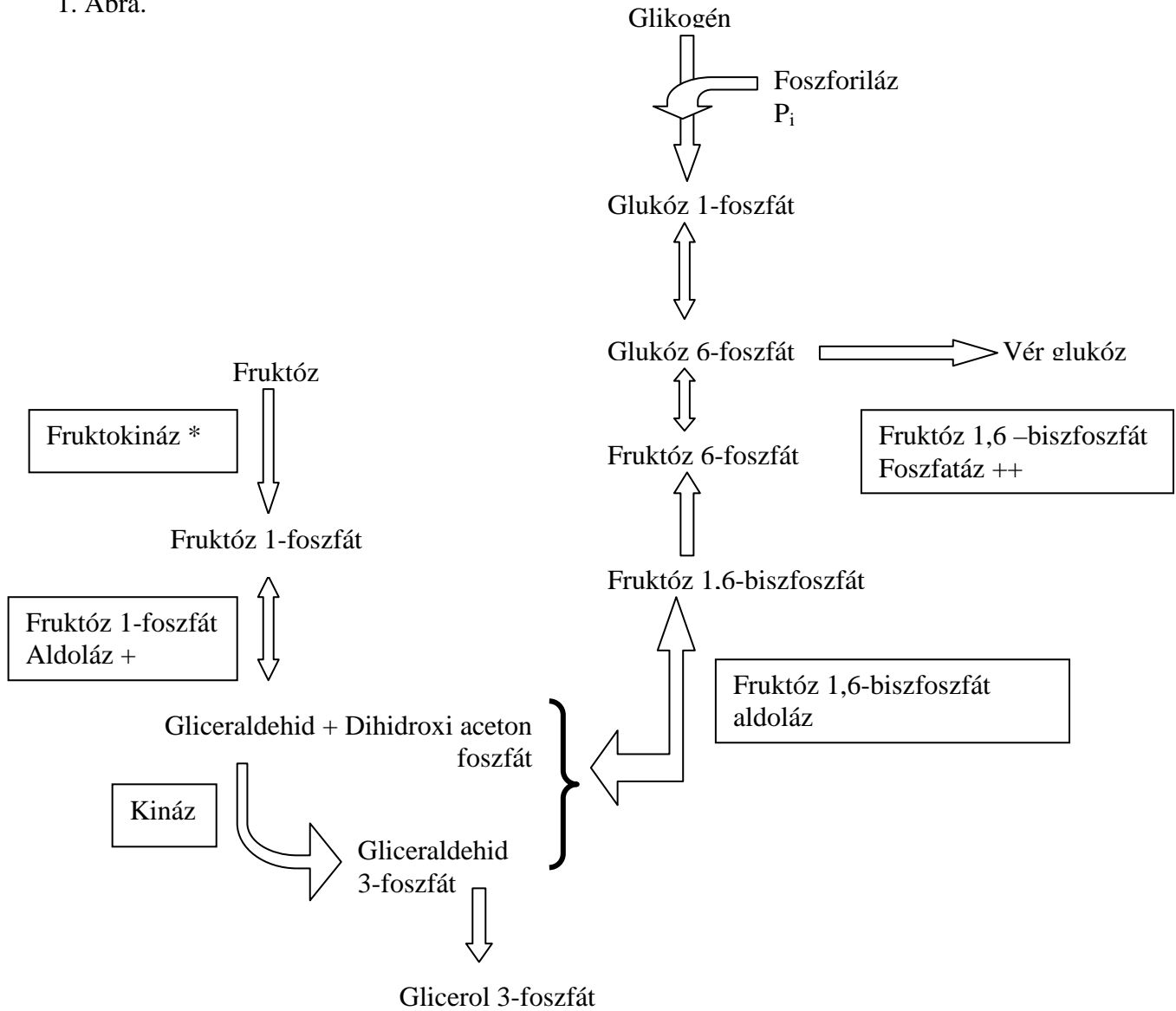
Kérdések

1. Magyarozza meg, miért maradt emelkedett a vér fruktóz koncentrációja?
2. Milyen bizonyítékok alapján állítható, hogy a fruktóz 1-foszfát és a fruktóz 1,6-biszfoszfát aldoláz ugyanaz a fehérje lenne?
3. Magyarozza meg, a fruktóz tolerancia teszt során tapasztalt AST és ALT emelkedést.
4. Miért nem mutatható ki a hipoglikémia az esszenciális fruktozuriában (I. típus) ?
5. Mi lenne a következménye a foszfofruktokináz hiányának a betegben?

Esetmegbeszélés

Az öröklődő fruktóz intoleranciát a fruktóz 1-P aldoláz hiánya okozza.

1. Ábra.



* Esszenciális fruktozuria enzimdefektusa Típus I.
+ Herediter fruktoz intolerancia enzimdef. Típus II.
++Fruktóz intolerancia Típus III.

1. Fruktóz a vérben

A fruktóz metabolizmusa a májban fruktóz 1-P-á történő foszforilációval kezdődik, mely folyamatot a fruktokináz katalizálja. A metabolizmus következő enzime, az aldoláz hiányában a fruktóz 1-P felhalmozódik, gátolja a kináz reakciót, amely gátlás a fruktóz vérből való eliminációját lassítja. Ha a vér fruktóz koncentrációja magas, a fruktóz egy része a zsírszövetben és az izomban a hexokináz által foszforilálódhat. Az így keletkezett fruktóz 6-P úgy az anabolikus (glikogén szintézis), mind a katabolikus (glikolízis) reakciókban részt vehet. A fruktóz 6-P-ból keletkező glukóz 6-P azonban nem tudja a hipoglikémiát csökkenteni, mivel sem az izom, sem a zsírszövet nem tartalmaz glukóz 6 foszfatázt.

2. Aldoláz

A humán májból tisztított, kristályosított aldoláz fruktóz 1-P és fruktóz 1,6-biszfoszfát szubsztrátokkal egyaránt működik. A hereditér fruktóz intoleranciában szenvedő betegek mája jelentős fruktóz 1,6-biszfoszfát aldoláz aktivitást mutat, de a fruktóz 1-P-ot hidrolizáló aktivitás csökkent vagy teljesen hiányzik. Normál esetben a kétféle aktivitás körülbelül megegyezik. A fruktóz intolerancia e formájában az aldoláz olyan mutáns lehet, amely megtartotta fruktóz 1,6-biszfoszfát iránti aktivitását, de elvesztette a fruktóz 1-P-al szembeni affinitását. (Ismert például az, hogy a máj aldolázzal szemben termelt antitestek a fruktóz intoleranciában szenvedő betegek májában levő aldolázzal mintegy 30%-ban reagálnak.)

3. Szérum enzimértékek

A betegség krónikus szövődményeként májfibrózis és májcirrhózis is felléphet. Fruktóz bevitele után 1-1.5 órával a hepatocitákban már hisztológiai elváltozások kimutathatók, és AST(GOT), valamint ALT(DPT) fokozott kiszabadulása is detektálható.

4. Esszenciális fruktozuria I-es típus.

Az esszenciális fruktozuriát a fruktokináz hiánya okozza. A fruktokináz hiányában nem akkumulálódik a fruktóz 1-P, nem gátlódik a glikogén lebontás, nem depletálódik sem a foszfát, sem az ATP.

5. A foszfofruktokináz hiánya

A fenti betegben a glikolízis normálisan működik, vagyis a fruktóz 1,6-biszfoszfát aldoláz katalizálja a fruktóz 1,6-biszfoszfát bontását, ami a fruktóz 6-P foszforilációja által keletkezik. A fruktóz 6-P intermediere a galaktóz, glukóz és egyéb hexózok bontásának. Ha a foszfofruktokináz is deficiens lenne a páciensben, a beteg igen nehéz helyzetbe kerülne. Ez esetben a táplálékkal felvett szénhidrátok nem lennének képesek a glikolízis útján metabolizálódni, tehát glikogén formájában rakódnának le. Minél több glikogén halmozódik fel, annál inkább károsodik a máj. A foszfofruktokináz deficienciája (melyre példát még nem írtak le a klinikumban) valószínűleg halálos következményű a fetusra. További kérdés: Mit gondol, mi a jelentősége annak, ill. hogyan magyarázható, hogy bizonyos enzimek teljes hiányával járó állapotokat eddig nem sikerült találni a humán patológiában?

További kérdések

1. Diabetes betegeknek ajánlja-e, hogy glukóz helyett fruktózt fogyasszanak? Hogy változik fruktóz adásakor a vércukorszint? Provokál-e a fruktóz inzulin felszabadulást?
2. A fruktózfogyasztás úgy tűnik, jobban emeli a vér lipidszinteket, mint a glukóz azonos mértékű fogyasztása. Mi lehet a jelenség magyarázata?
3. Fruktóz parenterális adagolásakor többen megfigyelték nehezen kezelhető tejsavas acidózis kifejlődését. Miért nem észlelhető hasonló jelenség iv. glukózbevitelnél?
4. Fruktóz iv. bevitelekor átmeneti ATP szint csökkenés észlelhető a májban. Magyarázza meg a jelenséget! Fejtse ki a „foszfát csapda” lényegét.
5. Mi a purin nukleotid ciklus, és milyen szerepe van az adenin nukleotid pool csökkenésében?