

اثر رژیم غذایی حاوی فروکتوز بالا بر روی پروفیل لیپیدی پلازما و استرس اکسیداتیو قلب و کلیه در موش صحرایی

زکریا وهاب‌زاده^۱، دکتر محمدحسن خادم انصاری^۲، دکتر علی ابوالفتحی^۳، عبدالرسول صفائیان^۴، دکتر فرشید بزرگی قراقویونلو^۵

تاریخ دریافت 87/04/29 تاریخ پذیرش 87/06/20

چکیده

پیش زمینه و هدف: اگرچه از تاثیر مقادیر متوسط فروکتوز بر متابولیسم کربوهیدرات‌ها و لیپیدها شواهد کمتری وجود دارد، مقادیر بالای فروکتوز موجب ناهنجاری‌های متابولیک متعددی در انسان و حیوانات آزمایشگاهی شده و به ایجاد استرس اکسیداتیو می‌انجامد. با توجه به این واقعیت در این مطالعه هدف ما بررسی اثر رژیم غذایی حاوی فروکتوز بالا (۶۵/۱٪) بر روی پروفیل لیپیدی پلازما و بعضی از مارکرهای استرس اکسیداتیو در بافت‌های قلب و کلیه موش صحرایی می‌باشد.

مواد و روش کار: در این مطالعه ۱۶ رت نر بالغ در محدوده وزنی 213 ± 5 به ۲ گروه ۸ تایی شامل گروه کنترل و گروه فروکتوزی تقسیم و به مدت ۶ هفته دو نوع رژیم غذایی مربوطه را دریافت کردند. وزن آنها در پایان هر هفته و میزان مصرف آب و غذای آنها به تعداد سه بار در طول مطالعه اندازه‌گیری شد. پس از خون‌گیری از رت‌ها در پایان دوره در پلازما تری‌گلیسرید (TG)، کلسترول تام، LDL-C، HDL-C و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانت و در مایع روئی هموزن تهیه شده از قلب و کلیه در بافر فسفات با pH 7.4 مالون دی‌آلدئید (MDA)، آنزیم‌های گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPx) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) با استفاده از کیت‌های مربوطه اندازه‌گیری و داده‌ها با استفاده از آزمون T-Test در SPSS تحلیل گردید.

یافته‌ها: در اثر رژیم غنی شده با فروکتوز تفاوت معنی‌داری در افزایش وزن و میزان مصرف آب رت‌ها ایجاد نشد ($P > 0.05$) ولی میزان مصرف غذای رت‌ها کاهش پیدا کرد ($P = 0.000$). فروکتوز باعث افزایش تری‌گلیسرید پلازما ($P = 0.040$)، مقدار مالون دی‌آلدئید (MDA) در قلب ($P = 0.000$) و کلیه ($P = 0.002$) و کاهش معنی‌داری در فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در قلب ($P = 0.047$) و کلیه ($P = 0.034$) و گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPx) در کلیه ($P = 0.018$) شد. کاهش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان در پلازما در اثر فروکتوز معنی‌دار نبود ($P = 0.108$).

نتیجه‌گیری: این تحقیق نشان داد که رژیم غنی شده با فروکتوز باعث افزایش معنی‌داری در مقدار تری‌گلیسرید پلازما، مقادیر MDA در قلب و کلیه و کاهش فعالیت آنزیم‌های SOD و GPx در قلب و کلیه شده و استفاده از این رژیم ممکن است به ایجاد استرس اکسیداتیو و ناهنجاری‌های شدید متابولیکی منجر شود.

کلید واژه‌ها: فروکتوز، گلوکوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز، استرس اکسیداتیو، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانت

مجله پزشکی ارومیه، سال نوزدهم، شماره سوم، ص ۲۵۶-۲۴۹، پاییز ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی و تغذیه، تلفن: ۰۹۱۴۱۴۱۵۸۷۹

E-mail: mhansari1@hotmail.com

^۱ کارشناس ارشد گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۲ دانشیار گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

^۳ دانشیار گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۴ مربی گروه آمار و اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۵ استادیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

مقدمه

از هزاران سال پیش انسان‌ها روزانه ۱۶ تا ۲۰ گرم فروکتوز را عمدتاً از طریق میوه‌های تازه دریافت می‌کردند. امروزه غربی شدن (Westernization) رژیم‌های غذایی منجر به افزایش معنی‌داری در دریافت فروکتوز شده است به طوری که رقم مذکور به ۸۵ تا ۱۰۰ گرم در روز افزایش یافته است. فروکتوز، به آسانی از غذا جذب شده و اصولاً به سرعت از کبد متابولیزه می‌شود. فروکتوز می‌تواند اتم‌های کربن را هم برای گلیسرول و هم بخش آسپیل تری‌گلیسریدها فراهم کند بنابراین یک القاء کننده مناسب برای لیپوژن نوساز (de novo) می‌باشد. مقادیر بالای فروکتوز را می‌توان منابع نسبتاً بدون تنظیم استیل‌کوآنزیم A دانست (۲۰۱).

رژیم‌های فروکتوزی به‌عنوان غذایی سالم برای بیماران دیابتی، پیش‌دیابتی و جمعیت‌های نرمال در دو دهه گذشته مصرف فزاینده‌ای داشته‌است. اگرچه شواهد کمی وجود دارد که مقادیر متوسط فروکتوز اثرات تعیین‌کننده‌ای بر متابولیسم کربوهیدرات‌ها و لیپیدها دارد، مقادیر بالای فروکتوز با ناهنجاری‌های متابولیک متعددی در انسان و حیوانات آزمایشگاهی همراه می‌شود (۳). تغذیه با فروکتوز هم متابولیسم قند و هم چربی را تحت تاثیر قرار می‌دهد و با ایجاد تغییراتی در مراحل اولیه انتقال درون سلولی انسولین (Signal Transduction) احتمالاً نقش مهمی در ایجاد مقاومت انسولینی دارد (۷). رژیم‌های غذایی غنی از ساکاروز و فروکتوز در مدل‌های حیوانی به کار گرفته شده است تا تغییرات متابولیکی که سندرم X نامیده می‌شود، ایجاد شود. سندرم X ناهنجاری است که در آن مقاومت انسولینی، عدم تحمل گلوکز، هیپرتانسیون، دیس لیپیدمی و شیوع بالای بیماری قلبی - عروقی وجود دارد (۳-۷).

در ارتباط با سایر اثرات تغذیه با فروکتوز می‌توان عنوان کرد که: تغذیه با فروکتوز از طریق کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی و تشدید تولید رادیکال‌های آزاد اثرات مخرب اکسیداتیو را تسهیل کند (۸،۴،۶). کاهش آنزیم‌های شنت هگزوز منوفسفات (HMP) منجر به کاهش تولید $NADPH, H^+$ و $NADH, H^+$ شده و در نتیجه رادیکال‌های آزاد درون سلول را افزایش می‌دهد (۹). با افزایش کاتابولیسم فروکتوز انرژی سلول تخلیه شده و در نتیجه حساسیت به پراکسیداسیون لیپیدها بیشتر می‌شود (۴). تغذیه با فروکتوز منجر به افزایش گلوکز ناشتایی شده (۴،۳)، شرایط هیپرلیپیدمیک ایجاد کرده و باعث کاهش فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز و سایر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت می‌شود (۱۰،۴). تغذیه با فروکتوز منجر به انباشت کلژن (۱۱) و افزایش غلظت Ca^{+2} پلاکتی و فشار خون سیستمی می‌شود (۱۲،۵).

تغذیه مزمن با فروکتوز باعث کاهش فعالیت آنزیم گلوکوکیناز و افزایش فعالیت آنزیم گلوکز-۶- فسفاتاز می‌شود (۳).

قرارگیری کبد در معرض مقادیر بالای فروکتوز به‌مدت طولانی لیپوژن را به سرعت تحریک کرده، منجر به انباشت لیپید و تشکیل ذرات VLDL در کبد شده که آن هم به نوبه خود حساسیت انسولینی را کاهش داده، مقاومت انسولینی و عدم تحمل گلوکز کبدی ایجاد می‌کند. مکانیسم‌های پدید آورنده عوارض رژیم غنی از فروکتوز در مدل حیوانی هنوز کاملاً مشخص نیست، با این حال رژیم پر فروکتوز باعث ایجاد هیپرلیپیدمی می‌شود و احتمال دارد آسیب اکسیداتیو را تسهیل کند. این اثرات منفی فروکتوز باعث شده است که امروزه تحقیقات گسترده‌ای در این زمینه انجام گیرد لذا این مطالعه با هدف بررسی اثر رژیم غذایی حاوی مقادیر بالای فروکتوز بر روی پروفیل لیپیدی در سرم و برخی از مارکرهای استرس اکسیداتیو در بافت‌های قلب و کلیه‌ی موش صحرایی انجام یافته است.

مواد و روش کار

تمام آزمایشاتی که در این مطالعه بر روی رت‌ها انجام گرفته است از اصول پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی (NIH publication no.85-23, revised 1985) پیروی می‌کند. در این مطالعه ۱۶ رت نر سفید بالغ از نژاد Wistar با سن ۴۵ روز و محدوده وزنی 213 ± 5 گرم استفاده شد. بعد از این که رت‌ها با محیط سازگاری پیدا کردند آنها را به دو گروه ۸ تایی شامل گروه کنترل و گروه فروکتوزی تقسیم کرده به طوری که در هر قفس ۴ عدد موش در یک سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شد. گروه کنترل رژیم غذایی استاندارد شامل اجزای نشاسته (۶۵/۱٪) به‌عنوان منبع کربوهیدراتی، پروتئین خام (۲۰٪)، فیبر خام (۶٪)، چربی خام (۶٪)، لیزین (۰/۱۶٪)، متیونین و هموسیستئین (۰/۱۸٪)، فسفر قابل جذب (۰/۴٪)، NaCl (۰/۵٪)، Ca^{2+} (۰/۱۶٪) و آب را به شکل آزاد و همیشه در دسترس دریافت کردند. گروه فروکتوزی رژیم غذایی غنی شده با فروکتوز شامل همان اجزای غذایی کنترل را دریافت می‌کردند به استثنای این که در آن نشاسته با فروکتوز (۶۵/۱٪) جایگزین شده بود. غذای غنی شده با فروکتوز به‌صورت دستی، هفتگی و تازه تهیه می‌شد. موش‌ها در گروه‌های مربوطه به مدت ۶ هفته نگهداری شدند. وزن رت‌ها در پایان هر هفته و میزان آب و غذای به تعداد ۳ بار در اوایل، اواسط و اواخر دوره اندازه‌گیری شد. در پایان دوره مطالعه، موش‌ها را با ۰/۲ سی سی کتامین ۲٪ و ۰/۳ سی سی زایلازین ۱۰٪ بی‌هوش کرده و مستقیماً از قلب با سرنگ خون‌گیری و به لوله‌های هیپارینه منتقل شد. پلاسماهای هیپارینه شده بعد از

سانتریفوژ در دور ۵۰۰۰ rpm به مدت ۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد (Sigma 2K15C, Germany) در دو قسمت مجزا جدا و تا زمان آنالیز برای انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. قلب و کلیه موش‌ها به سرعت برداشته، توزین و بعد از شستن در سرم فیزیولوژیک سرد به سرعت در ازت مایع انداخته و در نهایت تا زمان انجام آزمایش‌های بافتی در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. برای انجام آزمایشات بافتی، قلب و کلیه موش‌ها در نسب ۱ به ۵ بافر فسفات با pH 7.4 توسط هموژنایزر (Heidolph DAIX 900,6F, Germany) به مدت ۲ دقیقه هموزن گردید. هموژنای تهیه شده در دور ۱۰۰۰۰ g و دمای ۴ درجه سانتی گراد به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شد و مایع رویی آن پس از سانتریفوژ در ۳ قسمت مجزا در میکروتیوب‌های ۱/۵ سی سی جداسازی شد و برای انجام آزمایش‌های بافتی مورد استفاده قرار گرفت.

آزمایش‌های مربوط به خون در پلاسما هیپارینه به دست آمده از رت‌های مورد مطالعه، تری گلیسرید (TG)، LDL-C، HDL-C و کلسترول تام (TC) با استفاده از کیت‌های ELITECH (Zone Industrielle, France) در دستگاه اتوآنالیزور (RIA-1000) و ظرفیت تام آنتی اکسیدانت با کیت راندوکس (Randox laboratories, Crumlin, UK) در دستگاه اتوآنالیزور (Alcyon300) اندازه گیری شد.

آزمایشات بافتی

غلظت پروتئین تام در قلب و کلیه رت‌ها با روش برادفورد و استفاده از آلبومین سرم گاوی به عنوان استاندارد اندازه گیری شد (۱۳). فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) با استفاده از کیت راندوکس در قلب و کلیه اندازه گیری شد. در این روش گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) موجود در مایع رویی هموژنای بافت قلب و کلیه اکسیداسیون گلوتاتیون (GSH) را به وسیله، کومن هیدروپراکسید (ROOH) کاتالیز می کند. در حضور گلوتاتیون ردکتاز (GR) و NADPH، گلوتاتیون اکسید شده (GSSG) هم زمان با اکسایش NADPH به NADP⁺ به شکل احیا شده آن بر می گردد. در طی این واکنش کاهش میزان جذب در طول موج ۳۴۰ nm اندازه گیری می شود. میزان فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) بافتی برحسب U/mg Protein بافتی ثبت شد. فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) توسط کیت راندوکس در هموژنای تهیه شده از بافت‌های کلیه و قلب رت‌ها اندازه گیری شد. در این روش از گزانتین و گزانتین اکسیداز (XOD) برای تولید رادیکال‌های سوپراکسید که با ۲- (۴- ایدوفنیل)-۳- (۴- نیتروفنیل)-۵- فنیل

تترازولیوم کلرید (I.N.T) واکنش می دهد و رنگ قرمز فورمازن را تولید می کند، استفاده می شود. فعالیت سوپراکسید دیسموتاز از روی شدت و درجه مهار این واکنش سنجیده می شود. میزان فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) برحسب U/mg Protein بافتی ثبت شد. اندازه گیری مالون دی آلدئید (MDA) در هموژنای تهیه شده از بافت‌های کلیه و قلب رت‌ها مطابق روش Uchiyama and Mihara انجام گرفت (۱۴). بدین ترتیب که نیم میلی لیتر از محلول H₃PO₄ (1 % v/v) مخلوط، ۱ میلی لیتر از محلول تیوباربتوریک اسید (0.67 % w/v) به آن اضافه شده و سپس مخلوط حاصل به مدت ۴۵ دقیقه در بن ماری در حال جوش حرارت داده شد. پس از استخراج محلول رنگی حاصل با ۳ میلی لیتر بوتانل نرمال، جذب نوری در طول موج ۵۳۲ نانومتر با استفاده از تترامتوکسی پروپان به عنوان استاندارد خوانده شد. مقادیر مالون دی آلدئید (MDA) برحسب نانومول در میلی گرم پروتئین (nm/mg protein) ثبت و بیان شد.

آنالیزهای آماری: آنالیزهای آماری با استفاده از SPSS 11.9 و آزمون T-Test انجام گرفت. تمام داده‌ها به صورت Means±SE بیان شد. P < ۰/۰۵ به عنوان معنی دار بودن آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج به دست آمده از این مطالعه در ۳ بخش ذیل قابل ارائه است.

الف) یافته‌های مربوط به وزن، میزان مصرف غذا و آب رت‌ها: این یافته‌ها نشان داد که وزن اولیه ۲۰۸/۱۲±۷/۴۹ گرم، وزن نهایی ۲۶۱/۳۷±۸/۳۰ گرم و افزایش وزن ۵۳/۲۵±۱۱/۷۱ گرم در گروه فروکتوز با مقادیر ۲۱۸/۱۲±۶/۳۳، ۲۸۸/۷۵±۷/۰۱ و ۷۰/۶۲±۷/۵۷ گرم به ترتیب در گروه کنترل از لحاظ آماری تفاوت معنی داری نداشت (P > ۰/۰۵). میزان مصرف اولیه (P = ۱/۰۰۰)، مصرف میان دوره (P = ۰/۳۰۰) غذا در گروه فروکتوز در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت. میزان مصرف نهایی غذا در گروه فروکتوزی کاهش معنی داری در مقایسه با گروه کنترل داشت (P = ۰/۰۰۰). میزان مصرف آب در هیچ کدام از مراحل مطالعه تفاوت معنی داری نداشت (P > ۰/۰۵).

ب) یافته‌های مربوط به پروفیل لیپیدی و ظرفیت تام آنتی اکسیدانت رت‌ها: در بین پارامترهای بررسی شده در پلاسما موش‌های صحرایی در این مطالعه، در مقایسه با گروه کنترل، فروکتوز فقط باعث ایجاد افزایش معنی داری در مقدار تری گلیسرید پلاسما شد (P = ۰/۰۴۰) و در سایر موارد تفاوت معنی داری از لحاظ آماری ایجاد نکرد (P > ۰/۰۵) (جدول ۱).

جدول (۱): سطح پلاسمائی تری گلیسرید، LDL-C، HDL-C، کلسترول تام و ظرفیت تام آنتی اکسیدانت در موش های صحرایی تغذیه شده با رژیم غذایی غنی شده از فروکتوز و گروه کنترل (Means±SE).

Pvalue	گروه کنترل	گروه فروکتوزی	متغیر مورد بررسی
۰/۰۴۰	۲/۸۹±۵۲/۸۷	۱۱/۱۴±۹۸/۳۷	تری گلیسرید (mg/dl)
۰/۵۴۷	۱/۷۹±۳۰/۶۲	۳/۹۶±۳۶/۸۷	LDL-C (mg/dl)
۰/۷۳۹	۰/۸۱±۵۶/۷۵	۰/۸۳±۵۴/۱۲	HDL-C (mg/dl)
۰/۱۸۹	۲/۳۲±۹۷/۹۵	۴/۰۷±۱۱۰/۶۷	کلسترول تام (mg/dl)
۰/۱۰۸	۰/۰۲±۰/۸۷	۰/۰۲±۰/۷۹	ظرفیت تام آنتی اکسیدانت (mmol/L)

جدول (۳): میزان مالون دی آلدئید (MDA)، فعالیت آنزیم های گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) بافت کلیه موش های صحرایی گروه کنترل و دریافت کننده رژیم پرفروکتوز (Means±SE).

Pvalue	گروه فروکتوزی	گروه کنترل	متغیر مورد بررسی
۰/۰۰۲	۰/۶۶±۱۵/۴۴	۱/۰۲±۱۰/۷۹	مالون دی آلدئید (nmol/mg.protein)
۰/۰۱۸	۰/۶۲±۳/۷۴	۰/۸۳±۶/۷۴	گلوکاتایون پراکسیداز (μmol/mg protein)
۰/۰۳۴	۰/۱۶±۶/۰۶	۰/۱۷±۷/۰۲	سوپراکسید دیسموتاز (U/mg. protein)

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه تجویز رژیم فروکتوزی باعث ایجاد تغییرات معنی داری در وزن بدن رت ها نشده است. در مطالعات AT Nandhini و همکاران (۵)، مطالعه Patric و همکاران (۳)، Jerome و همکاران (۶)، Kannappan و همکاران (۱۵)، Marie و همکاران و نیز مطالعه Asako و همکاران (۱۶) در اثر رژیم فروکتوزی تفاوت معنی داری در وزن بدن موش ها در مقایسه با گروه کنترل ایجاد نشد نتایج مطالعه ما هم با نتایج مطالعات فوق از این حیث مطابقت دارد.

در مطالعات Sherlock و همکاران (۱۷) و Robin و همکاران (۱۸) مصرف فروکتوز باعث افزایش وزن بدن رت ها نسبت به گروه

(ج) یافته های مربوط به استرس اکسیداتیو رت ها: در این مطالعه در اثر تجویز رژیم فروکتوزی، تقریباً تفاوت معنی داری در کلیه پارامترهای استرس اکسیداتیو مربوط به قلب و کلیه در مقایسه با گروه کنترل ایجاد شده بود. به طوری که رژیم فروکتوزی باعث افزایش معنی داری در مقدار مالون دی آلدئید (MDA) در قلب (P=۰/۰۰۰) و کلیه (P=۰/۰۰۲)، کاهش معنی داری در فعالیت آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در قلب (P=۰/۰۴۷) و کلیه (P=۰/۰۳۴) و گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) در قلب (غیر معنی دار، P=۰/۰۵۲) و کلیه (P=۰/۰۱۸) شده است. (جدول ۳، ۲).

جدول (۲): میزان مالون دی آلدئید (MDA)، فعالیت آنزیم های گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) بافت قلب موش های صحرایی گروه کنترل و دریافت کننده رژیم پرفروکتوز (Means±SE).

Pvalue	گروه فروکتوزی	گروه کنترل	متغیر مورد بررسی
۰/۰۰۰	۱/۸۰±۱۰/۵۰	۰/۳۵±۵/۳۹	مالون دی آلدئید (nmol/mg.protein)
۰/۰۵۲	۰/۳۹±۶/۱۶	۰/۴۱±۸/۰۷	گلوکاتایون پراکسیداز (μmol/mg. protein)
۰/۰۴۷	۰/۰۸±۵/۲۶	۰/۴۰±۶/۱۳	سوپراکسید دیسموتاز (U/mg. protein)

میران فروکتوز تجویز شده متفاوت بوده است (۱۹،۳) یا علاوه بر فروکتوز، نشاسته یا سایر کربوهیدرات‌ها حضور داشته است و دوره مطالعه طولانی تر یا کوتاه تر بوده است (۲۰،۱۶،۳).

میزان مصرف روزانه آب در رت‌ها به طور متوسط ۵۰-۳۰ میلی‌لیتر گزارش شده است (۱۲). در این مطالعه رژیم غنی شده با فروکتوز باعث ایجاد تفاوت معنی‌داری در مصرف آب نشد. در مطالعات قبلی هم تجویز فروکتوز تفاوتی در میزان مصرف آب ایجاد نکرده بود (۵-۳،۱۸،۱۶،۱۵،۲۱).

ایجاد هیپرتری‌گلیسریدمی توسط کربوهیدرات‌ها در رت به سادگی امکان پذیر است و تغذیه با فروکتوز از این منظر بسیار توانمند است (۲۲) همان طوری که قبلاً هم اشاره شد فروکتوز در مسیر متابولیسم خود از مرحله محدود کننده سرعت گلیکولیز نمی‌گذرد لذا در انتهای این مسیر متابولیک با سرعت و میزان بیشتری استیل کوآنزیم A تولید می‌کند که در نهایت منجر به افزایش تولید اسیدهای چرب و VLDL در کبد می‌شود (۲۱). این مطالعه نشان داد که فروکتوز باعث افزایش بسیار معنی‌داری در مقدار تری‌گلیسرید رت‌های دریافت کننده رژیم غنی شده با فروکتوز می‌شود. به طوری که در گروه فروکتوز نسبت به گروه کنترل یک افزایش ۴۶ درصدی در میزان تری‌گلیسرید خون ایجاد شده است. در مطالعات متعددی علت افزایش تری‌گلیسرید توسط فروکتوز تشکیل بسیار زیاد گلیسرول ۳- فسفات (۳)، تشدید لیپوژنز، تولید فوق العاده VLDL-TG در کبد، کاهش کلیرانس تری‌گلیسرید به واسطه افزایش مقاومت انسولینی (۲۲،۲۳) و افزایش فعالیت آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) در رت‌های دریافت کننده رژیم فروکتوزی عنوان شده است (۱۷).

Katsurada و همکارانش، افزایش بیان ژن چند آنزیم از جمله آنزیم اسید چرب سنتاز را مسئول تشدید سنتز تری‌گلیسرید در کبد می‌دانند (۲۴) از طرفی Hara و همکارانش عنوان کردند که تغذیه با فروکتوز فعالیت لیپو پروتئین لیپاز را کاهش می‌دهد (۲۵). چندین یافته نشان می‌دهد که اثر رژیم فروکتوزی بر تری‌گلیسرید پلاسما بعد از صرف غذا بیشتر از حالت فقر غذایی است (۲۶).

از مکانیسم‌هایی که منجر به افزایش استرس اکسیداتیو در اثر تغذیه با فروکتوز می‌شود می‌توان به کاهش تولید NADPH به عنوان محیط احیاء شده درون سلولی در اثر تنظیم منفی سنتز هگزوز منوفسفات (HMP) (۹)، تخلیه انرژی سلول و افزایش حساسیت به پراکسیداسیون لیپیدی (۱)، گلیکوزیلاسیون زیر واحدهای Lys ویژه در آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (cu-zn SOD) (۱۰) کاهش مقدار cu و zn در بافت‌های کبد، عضله و گلبول قرمز و در نتیجه کاهش فعالیت (cu-zn SOD) (۲۷،۳) اشاره کرد.

کنترل شده بود. Robin و همکارانش در مقایسه اثرات متمایز ساکاروز فروکتوز و گلوکز بر چاقی ناشی از کربوهیدرات‌ها در رت‌ها نشان دادند که تجویز محلول ۳۲ درصد فروکتوز به همراه رژیم غذایی نرمال باعث افزایش وزن بیشتری در وزن بدن نسبت به گروه کنترل که فقط رژیم غذایی معمولی داشتند گردید. نتایج مطالعه ما با دو مطالعه اخیر متناقض بوده است. علت وجود این تناقض برای اثر فروکتوز بر وزن بدن را می‌توان به تفاوت در میزان فروکتوز اضافه شده به غذا (۶۰-۳۰ درصد)، مدت زمان دوره مطالعه، سن و جنس حیوان مورد مطالعه مربوط دانست.

در این مطالعه در گروه فروکتوزی در طول مدت مطالعه میزان مصرف غذای رت‌ها تغییر پیدا کرده است به طوری که این کاهش در پایان دوره از لحاظ آماری معنی‌داری بوده است. بر طبق مطالعات انجام گرفته توسط Nandhini و همکاران (۵)، Patric و همکاران (۳)، Jerome و همکاران (۶)، Marie و همکاران (۱۹) و Shirley و همکارانش (۲۰) در اثر تجویز رژیم غنی از فروکتوز، میزان مصرف غذای رت‌ها هر چند که روند کاهشی دارد ولی معنی‌دار نیست. در مطالعه Robin و همکارانش میزان مصرف قندی و درصد کالری به شکل قند در رت‌های دریافت کننده محلول ۳۲ درصد فروکتوز در مقایسه با سایر محلول‌های قندی کمتر بوده است.

یکی از علت‌هایی که احتمالاً باعث شده است در گروه دریافت کننده رژیم غنی از فروکتوز، میزان مصرف غذا کاهش معنی‌داری داشته باشد این است که فروکتوز در فرآیند کاتابولیسم و سوختن از مسیرهای محدود کننده سرعت گلیکولیز نمی‌گذرد لذا متابولیسم آن از سریع‌تر بوده و این وضعیت منجر به فراهم آمدن انرژی بیشتری از رژیم غنی شده با فروکتوز می‌شود (۲۱). بدین ترتیب احتمالاً پر کالری بودن رژیم فروکتوزی استفاده شده در این مطالعه عامل کاهش میزان مصرف غذا در رت‌های دریافت کننده فروکتوز بوده است کما این که در این گروه کاهش معنی‌داری در وزن رخ نداده است. یکی دیگر از دلایلی که احتمالاً باعث کاهش مصرف غذا در رت‌های گروه فروکتوزی شده است شیرین بودن رژیم فروکتوزی استفاده شده بوده است. از آنجایی که در این رژیم ۶۵/۱ درصد وزنی غذا و تقریباً تنها منبع کربوهیدراتی، را قند فروکتوز تشکیل می‌دهد، احتمالاً شیرینی زیاد غذا موجب کاهش اشتها و تمایل رت‌ها به خوردن غذا شده است.

از دلایل دیگری که احتمالاً در زمینه میزان مصرف غذا در اثر رژیم غنی شده با فروکتوز، با مطالعات قبلی تناقض ایجاد کرده است، تفاوت در میزان فروکتوز اضافه شده به رژیم غذایی، دسترسی به سایر کربوهیدرات‌ها و مدت زمان مطالعه می‌باشد به طوری که در بعضی از مطالعات انجام گرفته با رژیم غنی از فروکتوز در گذشته،

ما هم احتمالا اثر فروکتوز بر روی ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانت در خون (جدول ۱) به خوبی ظاهر نشده یا به عبارتی دیگر ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانت خون شاخص خوبی برای ظهور اثر فروکتوز بر استرس اکسیداتیو بافتی نبوده و بدین خاطر اثر آن با شدتی که در قلب و کلیه وجود داشت در خون ظاهر نشده است.

این تحقیق نشان دهنده این است که رژیم غذایی غنی شده با فروکتوز (۶۵/۱ درصد) باعث افزایش معنی‌داری در مقدار تری‌گلیسرید پلاسما و مقادیر MDA در قلب و کلیه و نیز کاهش معنی‌داری در فعالیت آنزیم‌های SOD و GPX در قلب و کلیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از جناب آقای دکتر اسحاق کریمی، دکتر عادل صابری‌وند، دکتر ناصر آق، دکتر ناصر محمودی اقدم، مهندس امیرمنصور وطن‌خواه و مهندس مجید عزیزی و سایر دوستانی که در این طرح صمیمانه ما را همکاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References:

1. Heather B, Lisa F, Khosrow A. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab* 2005; 2:5.
2. Sleder J, Chen YD, Cully MD, Reaven GM. Hyperinsulinemia in fructose-induced hypertriglyceridemia in the rat. *J Metab* 1980; 29(4):303-5.
3. Patrice F, Eliane R, Jean LL, Marie J R, Alain F, Serge H. Vitamin E improves the free radical defense system potential and insulin sensitivity of rats fed high fructose diets. *J Nutr* 1997; 127: 103-7.
4. Nandhini ATA, Thirunavukkarasu V, Ravichandran MK, Anuradha CV. Effect of taurine on biomarkers of oxidative stress in tissues of fructose-fed insulin-resistant rats. *Singapore Med J* 2005; 46: 82.
5. Nandhini ATA, Anuradha CV. Hoe 140 abolish the blood pressure lowering effect of taurine in high fructose-fed rats. *Amino Acids* 2004; 26: 299-303.

تغذیه با رژیم غنی از فروکتوز می‌تواند با افزایش گلوکز خون همراه شود که آن هم به نوبه خود تشکیل رادیکال‌های آزاد را از اتواکسیداسیون گلوکز و گلیکوزیله شدن پروتئین‌ها (از جمله cu-zn SOD) را تشدید می‌کند (۴).

با توجه به داده‌های این تحقیق اثر رژیم غذایی غنی شده با فروکتوز بر پارامترهای استرس اسیداتیو در قلب و کلیه به شدت معنی‌داری بود، به طوری که در اثر فروکتوز مقادیر MDA در قلب و کلیه افزایش و فعالیت آنزیم‌های SOD و GPX در قلب و کلیه کاهش معنی‌داری داشت. این نتایج با نتایج مطالعات Patric و همکاران (۱۹۹۶)، Jerome و همکاران (۲۰۰۳)، Thirunavukkarasu و همکاران (۲۰۰۴)، Nandhini و همکاران (۲۰۰۵) و مطالعه Girard و همکاران (۲۰۰۶) مطابقت دارد (۲۹،۶،۲۸،۴،۳).

Arguelles و همکارانش در بررسی بیومارکرهای استرس اکسیداتیو نشان دادند که در میان بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در سرم فقط پر اکسیدهای لیپیدی سرم می‌تواند شاخص مناسبی برای پیشگویی وضعیت اکسیداتیو بافتی باشد (۳۰). لذا در مطالعه

6. Jerome B, Elyett G, Edmond R, Christian D, Andrzej M, Yves R. Oligofructose protects against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats. *J Nutr* 2003; 133: 1903-08.
7. Rosangela MNB, Mirian U, Maria SS, Debora QT, Carla R, Mario JAS. A high fructose diet affects the early steps of insulin action in muscle and liver of rats. *J Nutr* 2000; 130: 1531-5.
8. McDonald RB. Influence of dietary sucrose on biological aging. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 284-93.
9. Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. BCL-2 expression antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation end products in bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 1996; 97:1422-8.
10. Oda A, Bannai C, Yamoka T, Katori T, Matsushima T, Yamashita K. Inactivation of Cu-Zn. SOD by in vitro glycosylation in erythrocytes of diabetic patients. *Horm Metab Res* 1994; 26:1-4.

11. Nandhini ATA, Thirunavukkarasu V, Anuradha CV. Taurine prevents collagen abnormalities in high fructose-fed rats. *Indian J Med Res* 2005; 122: 171-7.
12. Hisashi H, Takeshi T, Yasuhiro W, Hidemi N, Noriaki E, Mitsuhiro Y. Oral taurine supplementation prevents fructose-induced hypertension in rats. *Heart Vessels* 2004; 19:132-6.
13. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the protein-day binding. *Analyt Biochem* 1976; 72:248-54.
14. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by hiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978; 86: 271-8 .
15. Kannappan S, Jayaraman T, Rajasekar P, Ravichandran MK, Anuradha CV. Cinnamon bark extract improves glucose metabolism and lipid profile in the fructose-fed rat. *Singapore Med J* 2006;47(10):858-63.
16. Asako S, Tsutomu H, Haruaki K, Toshimasa O, Yoshio N, Masatomi T, et al. Effects of fructose and glucose on plasma leptin, insulin, and insulin resistance in lean and VMH-lesioned obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: 677–83.
17. Sherlock R, Kathy C, Shaobin Z, Anne B, Seeme C, Cathereine J. Low dose fructose ingestion during gestation and lactation affects carbohydrate metabolism in rat dams and their offspring. *J Nutr* 1993 123: 2158-65.
18. Robin BK, Nila OG. Differential effects of sucrose, fructose and glucose on carbohydrate-induced obesity in Rats. *J Nutr* 1982; 112: 1546-54.
19. Marie JF, Eliane R, Christopher R, Patric F. Fructose-fed Rat hearts are protected against ischemia-reperfusion injury. *Exp Biol Med* 2006; 231:456–2.
20. Shirley RB, Judith H, Shedon R, Elizabeth SP. Long-term effects of moderate fructose feeding on glucose tolerance parameters in rats. *J Nutr* 1981; 111: 307-14.
21. Karthikeyan M, Gullapalli P, Carani VA. Taurine prevents acrylonitrile-induced oxidative stress in rat brain. *J Pharmacol* 2003; 55: 1037–43.
22. Zavaroni I, Chen YD, Reaven GM. Studies of the mechanism of fructose-induced hypertriglyceridemia in the rat. *J Metabol* 1982; 31(11):1077-83.
23. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 754–65.
24. Katsurada A, Iritani N, Fukuda H, Matsumura Y, Nishimoto N, Noguchi T, et al. Effects of nutrients and hormones on transcriptional and post-transcriptional regulation of fatty acid synthase in rat liver. *Eur J Biochem* 1990;190: 427-33.
25. Hara T, Cameron-Smith D, Cooney GJ, Kusunoki M, Tsutsumi K, Storlien LH. The action of a novel lipoprotein lipase activator, NO-1886, in hypertriglyceridemic fructose-fed rats. *J Metabol* 1998; 47: 149-153.
26. Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos, A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1128-34.
27. Busserolles J, Zimowska W, Rock E, Rayssiguier Y, Mazur A. Rats fed a high sucrose diet have altered heart antioxidant enzyme activity and gene expression. *Life Sci* 2002; 71: 1303-12.
28. Thirunavukkarasu V, Anitha Nandhini AT, Anuradha CV. Cardiac lipids and antioxidant status in high fructose rats and the effect of alpha lipoic acid. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14(6):351-7.
29. Girard A, Madani S, Boukourt F, Cherkaoui-Malki M, Belleville J, Prost J. Fructose-enriched diet

- modifies antioxidant status and lipid metabolism in spontaneously hypertensive rats. *J Nutr.* 2006; 22(7-8):758-66.
30. Arguelles S, Garcia S, Maldonado M, Machado A, Ayala A. Do the serum oxidative stress biomarkers provide a reasonable index of the general oxidative stress status? *Biochim Biophys Acta* 2004; 1674(3):251-9.