Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 12:02 +0330 on Monday January 1st 2018

مقاله پژوهشی

اثر رژیم غذایی حاوی فروکتوز بالا بر روی پروفیل لیپیدی پلاسما 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 فرکتوز 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 فرکتوز بالا (۶۵/۱%) بر روی پروفیل لیپیدی پلاسما 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 ۵±۲۱۳ 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 پلاسما تری گلیسرید (TG)، کلسترول تام، HDL-C، LDL-C و ظرفیت تام آنتی اکسیدانت و در مایع روئی هموژن تهیه شده از قلب و کلیه در بافر فسفات با pH 7.4 مالون دی آلدیئد (MDA)، آنزیم‌های گلوتاتیون پراکسیداز (GP_X) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) با استفاده از کیت‌های مربوطه اندازه‌گیری و داده‌ها با استفاده ازآزمون T-Test در SPSS تحلیل گردید.

یافته‌ها: در اثر رژیم غنی شده با فرکتوز تفاوت معنی‌داری در افزایش وزن و میزان مصرف آب رت‌ها ایجاد نشد (P> ۰/۰۵) ولی میزان مصرف غذای رت‌ها کاهش پیدا کرد (P =۰/۰۰۰). فروکتوز باعث افزایش تری گلیسرید پلاسما (P=۰/۰۴۰)، مقدار مالون دی آلدئید (MDA) در قلب (P=۰/۰۰۰) و کلیه (P=۰/۰۰۲) و کاهش معنی‌داری در فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در قلب (P=۰/۰۴۷) و کلیه (P=۰/۰۳۴) و گلوتاتیون پراکسیداز (GP_X) در کلیه (P=۰/۰۱۸) شد. کاهش ظرفیت تام آنتی اکسیدان در پلاسما در اثر فروکتوز معنی‌دار نبود (P=۰/۱۰۸).

نتیجه گیری: این تحقیق نشان داد که رژیم غنی شده با فروکتوز باعث افزایش معنی‌داری در مقدار تری گلیسرید پلاسما، مقادیر MDA در قلب و کلیه وکاهش فعالیت آنزیم‌های SOD و GPX در قلب وکلیه شده و استفاده از این رژیم ممکن است به ایجاد استرس اکسیداتیو و ناهنجاری‌های شدید متابولیکی منجر شود.

کلید واژه‌ها: فروکتوز، گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز، استرس اکسیداتیو، ظرفیت تام آنتی اکسیدانت

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

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 12:02 +0330 on Monday January 1st 2018

مقدمه

از هزاران سال پیش انسان‌ها روزانه ۱۶ تا ۲۰ گرم فروکتوز را عمدتاً از طریق میوه‌های تازه دریافت می‌کردند. امروزه غربی شدن (Westernalization) رژیم‌های غذایی منجر به افزایش معنی‌داری در دریافت فروکتوز شده است به‌طوری‌که رقم مذکور به ۸۵ تا ۱۰۰ گرم در روز افزایش یافته است. فرکتوز، 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 آسیل تری‌گلیسریدها فراهم کند بنابراین یک القاء کننده مناسب برای لیپوژنز نوساز (de novo) می‌باشد. مقادیر بالای فروکتوز را می‌توان منابع نسبتا بدون تنظیم استیل‌کوآنزیم A دانست (۲،۱).

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 فرکتوز 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) احتمالا نقش مهمی در ایجاد مقاومت انسولینی دارد (۷). رژیم‌های غذایی غنی از ساکاروز و فروکتوز در مدل‌های حیوانی به‌کار 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 (۷-۳).

در ارتباط با سایر اثرات تغذیه با فروکتوز می‌توان عنوان کردکه: تغذیه با فرکتوز از طریق کاهش دفاع آنتی اکسیدانی و تشدید تولید رادیکال‌های آزاد اثرات مخرب اکسیداتیو را تسهیل کند (۸،۴،۶)، با 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 فرکتوز انرژی سلول تخلیه شده و در نتیجه حساسیت به پراکسیداسیون لیپیدها بیشتر می‌شود (۴). تغذیه با فرکتوز منجر به افزایش گلوکز ناشتایی شده (۴،۳)، شرایط هیپرلیپیدمیک ایجاد کرده و باعث کاهش فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز وسایر آنزیم‌های آنتی اکسیدانت می‌شود (۱۰،۴). تغذیه با فرکتوز منجر به انباشت کلاژن (۱۱) و افزایش غلظت Ca^{+2} پلاکتی و فشار خون سیستولی می‌شود (۱۲،۵).

تغذیه مزمن با فرکتوز باعث کاهش فعالیت آنزیم گلوکوکیناز و افزایش فعالیت آنزیم گلوکز۶- فسفاتاز می‌شود (۳).

قرارگیری کبد در معرض مقادیر بالای فروکتوز به‌مدت طولانی لیپوژنز 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 کاملا مشخص نیست، با این حال رژیم پر فرکتوز 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 ۵±۲۱۳ گرم استفاده شد. بعد از این‌که رت‌ها با محیط سازگاری پیدا کردند آنها را به دو گروه ۸ تایی شامل گروه کنترل و گروه فروکتوزی تقسیم کرده به‌طوری‌که 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 (۰/۶%)، متیونین و هموسیستئین (۰/۸%)، فسفر قابل جذب (۰/۴%)، NaCL (۰/۵%)، Ca^{2+} (۰/۶%) 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 این‌که 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 مستقیما از قلب با سرنگ خون‌گیری و به لوله‌های هپارینه منتقل شد. پلاسمای هپارینه شده بعد از

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 12:02 +0330 on Monday January 1st 2018

سانتریفوژ در دور ۵۰۰۰ rpm به‌مدت 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 به‌سرعت برداشته، توزین و بعد از شستن در سرم فیزیولوژیک سرد به‌سرعت 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) به‌مدت ۲ دقیقه هموژن گردید. هموژنای تهیه شده در دور ۱۰۰۰۰ g و دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شد و مایع رویی آن پس از سانتریفوژ در ۳ قسمت مجزا در میکروتیوب‌های ۱/۵ سی‌سی جداسازی شد و برای انجام آزمایش‌های بافتی مورد استفاده قرار گرفت.

آزمایش‌های مربوط به خون در پلاسمای هپارینه به‌دست آمده از رت‌های مورد مطالعه، تری‌گلیسرید (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) اندازه‌گیری شد.

آزمایشات بافتی

غلظت پروتئین تام در قلب و کلیه رت‌ها با روش برادفورد و استفاده از آلبومین سرم گاوی به‌عنوان استاندارد اندازه‌گیری شد (۱۳). فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز (GP_X) با استفاده از کیت راندوکس در قلب و کلیه اندازه‌گیری شد. در این روش گلوتاتیون پراکسیداز (GP_X) موجود در مایع رویی هموژنای بافت قلب و کلیه اکسیداسیون گلوتاتیون (GSH) را به‌وسیله، کومن هیدروپراکسید (ROOH) کاتالیز می‌کند. در حضور گلوتاتیون ردکتاز (GR) و NADPH، گلوتاتیون اکسید شده (GSSG) هم‌زمان با اکسایش NADPH به $NADP^+$ به شکل احیا شده آن بر می‌گردد. در طی این واکنش کاهش میزان جذب در طول موج ۳۴۰nm اندازه گیری می‌شود. میزان فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز (GP_X) 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 اندازه‌گیری شد. در این روش از گزانتین وگزانتین اکسیداز (XOD) برای تولید رادیکال‌های سوپراکسید که با ۲- (۴- ایدوفنیل)-۳-(۴-نیتروفنل)-۵-فنیل تترازولیوم کلرید (I.N.T) واکنش می‌دهد و رنگ قرمز فورمازن را تولید می‌کند، استفاده می‌شود. فعالیت سوپراکسید دیسموتاز از روی شدت و درجه مهار این واکنش سنجیده می‌شود. میزان فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) برحسب U/mg Protein بافتی ثبت شد. اندازه‌گیری 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 میلی‌لیتر از هموژنای تهیه شده از بافت‌های کلیه و قلب رت‌ها با ۳ میلی لیتر از محلول H_3PO_4 (1 % v/v) مخلوط، ۱میلی لیتر از محلول تیوباربیتوریک اسید (0.67 % w/v) به آن اضافه شده و سپس مخلوط حاصل به‌مدت ۴۵ دقیقه در بن ماری در حال جوش حرارت داده شد. پس از استخراج محلول رنگی حاصل با ۳ میلی‌لیتر بوتانل نرمال، جذب نوری در طول موج ۵۳۲ نانومتر با استفاده از ترامتوکسی پروپان به‌عنوان 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-Testانجام گرفت. تمام داده‌ها به‌صورت Means±SE بیان شد. P<۰/۰۵ به‌عنوان معنی‌دار بودن آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج به‌دست 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 مقادیر۲۱۸/۱۲±۶/۳۳، ۲۸۸/۷۵±۷/۰۱ و ۷۰/۶۲±۷/۵۷ گرم به‌ترتیب در گروه کنترل از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری 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 معنی‌داری نداشت. میزان مصرف نهایی غذا در گروه فروکتوزی کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل داشت (P =۰/۰۰۰). میزان مصرف آب در هیچ‌کدام از مراحل مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت (P> ۰/۰۵).

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

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 12:02 +0330 on Monday January 1st 2018

جدول (۱): سطح پلاسمائی تری‌گلیسرید، LDL-C، HDL-C، کلسترول تام و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانت در موش‌های صحرایی تغذیه شده با رژیم غذایی غنی شده از فروکتوز و گروه کنترل(Means±SE).

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

ج) یافته‌های مربوط به استرس اکسیداتیو رت‌ها: در این مطالعه در اثر تجویز رژیم فروکتوزی، تقریباً تفاوت معنی‌داری در کلیه پارامترهای استرس اکسیداتیو مربوط به قلب و کلیه در مقایسه با گروه کنترل ایجاد شده بود. به‌طوری‌که رژیم فروکتوزی باعث افزایش معنی‌داری در مقدار مالون دی آلدئید (MDA) در قلب (P =۰/۰۰۰) و کلیه (P =۰/۰۰۲)،کاهش معنی‌داری در فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در قلب (P=۰/۰۴۷) و کلیه (P=۰/۰۳۴) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) در قلب (غیرمعنی‌دار، P =۰/۰۵۲) و کلیه (P =۰/۰۱۸) شده است. (جدول ۳،۲).

جدول (۲): میزان مالون‌دی‌آلدئید (MDA)، فعالیت آنزیم‌های گلوتاتیون پراکسیداز(GPX) و سوپراکسیددیسموتاز (SOD) بافت قلب موش‌های صحرایی گروه کنترل و دریافت کننده رژیم پرفروکتوز(Means±SE).

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

جدول (۳): میزان مالون‌دی‌آلدئید (MDA)، فعالیت آنزیم‌های گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) بافت کلیه موش‌های صحرایی گروه کنترل و دریافت کننده رژیم پرفروکتوز (Means±SE).

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

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه تجویز رژیم فروکتوزی باعث ایجاد تغییرات معنی‌داری در وزن بدن رت‌ها 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 معنی‌داری در وزن بدن موش‌ها 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 رت‌ها نسبت به گروه

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 12:02 +0330 on Monday January 1st 2018

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 به‌طوری 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 مطالعه 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 احتمالا 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 (۲،۱). بدین‌ترتیب احتمالا پر کالری بودن رژیم فروکتوزی استفاده شده در این مطالعه عامل کاهش میزان مصرف غذا در رت‌های دریافت کننده فروکتوز بوده است کما این‌که در این گروه کاهش معنی‌داری در وزن رخ نداده است. یکی دیگر از دلایلی که احتمالا 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 فروکتوزتشکیل می‌داده، احتمالا شیرینی زیاد غذا موجب کاهش اشتها و تمایل رت‌ها به خوردن غذا شده است.

از دلایل دیگری که احتمالا 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 به‌طوری که در بعضی از مطالعات انجام گرفته با رژیم غنی از فروکتوز در گذشته، میزان 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 به‌طور 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) همان‌طوری که قبلا هم اشاره شد فروکتوز در مسیر متابولیسم خود از مرحله محدود کننده سرعت گلیکولیز نمی‌گذرد لذا درانتهای 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 (۲،۱). این مطالعه نشان داد که فروکتوز باعث افزایش بسیار معنی‌داری در مقدار تری‌گلیسرید رت‌های دریافت کننده رژیم غنی شده با فروکتوز می‌شود. به‌طوری‌که در گروه فروکتوز نسبت به گروه کنترل یک افزایش ۴۶ درصدی در میزان تری گلیسرید خون ایجاد شده است. در مطالعات متعددی علت افزایش تری گلیسرید توسط فروکتوز تشکیل بسیار زیاد گلیسرول ۳- فسفات (۳)، تشدید لیپوژنز، تولید فوق العاده VLDL-TG درکبد، کاهش کلیرانس تری گلیسرید به واسطه افزایش مقاومت انسولینی (۲۳،۲۲) 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 به‌عنوان محیط احیاء شده درون سلولی در اثر تنظیم منفی شنت 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.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 12:02 +0330 on Monday January 1st 2018

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، به‌طوری 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 ما هم احتمالا اثرفروکتوز بر روی ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانت در خون (جدول۱) به‌خوبی ظاهر نشده یا به عبارتی دیگر ظرفیت تام آنتی اکسیدانت خون شاخص خوبی برای ظهور اثرفروکتوز براسترس اکسیداتیو بافتی نبوده و بدین خاطر اثرآن با شدتی که در قلب وکلیه وجود داشت در خون ظاهر نشده است.

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

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از جناب آقای دکتر اسحاق کریمی، دکتر عادل صابری‌وند، دکتر ناصرآق، 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.
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.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 12:02 +0330 on Monday January 1st 2018

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, Boukortt 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.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 12:02 +0330 on Monday January 1st 2018