

## Effects of taurine and homocysteine on lipid profile and oxidative stress in fructose-fed rats

Abolfathi A., PhD<sup>1</sup>, Vahabzadeh Z., PhD<sup>2</sup>, Mahmoodiaghdam N., DVM<sup>3</sup>, Vahabzadeh D., PhD candidate<sup>4</sup>, Hakhamanesh M.S., PhD<sup>5</sup>

1. Associated Professor, Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

2. Assistant Professor, Liver & Digestive Research Centre, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. (Corresponding Author), Tele:+98-87-33664674, zakariav@yahoo.com

3. DVM in Veterinary, Veterinary School of Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.

4. PhD candidates in nutrition, Maternal and Childhood Obesity Research Centre, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

5. Associated Professor, Cellular and Molecular Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Consumption of large doses of fructose have been associated with numerous metabolic abnormalities in human beings and laboratory animals. Homocysteine is believed to enhance oxidative stress while taurine has hypolipidemic effect. The present study was performed to investigate the effects of taurine and homocysteine on the oxidative stress and lipid profile in rats receiving a high fructose-containing diet.

**Material and Method:** In this experimental study, forty male adult Wistar rats were divided in to 5 groups. Our control group (group 1) received a normal chow. The diets of the second to fifth groups were as following:

Group 2: A high fructose containing diet

Group 3: A high fructose containing diet + homocysteine thiolactate (50mg/kg /day)

Group 4: A high fructose containing diet + taurine (2%)

Groups 5: A high fructose containing diet + homocysteine thiolactate (50mg/kg /day)+ taurine (2%)

All the groups received the above mentioned diet for six-weeks. At the end of the experimental period, total antioxidant capacity, triglycerides, HDL, LDL, and total cholesterol of the plasma were measured. Activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase and level of malondialdehyde were measured in the heart and kidney tissues of the rats.

**Result:** Fructose alone or in addition to homocysteine significantly reduced total antioxidant capacity, glutathione peroxidase, and superoxide dismutase activities, while the levels of triglycerides and malondialdehyde increased. Taurine suppressed or attenuated these changes.

**Conclusion:** The results of this study confirmed the role of high fructose containing diet in inducing oxidative stress and hypertriglyceridemia. We also found that use of homocysteine deteriorated the effects of high fructose containing diet. In contrast taurine had beneficial effects and suppressed fructose induced-oxidative stress and hypertriglyceridemia.

**Keywords:** Fructose, Homocysteine, Taurine, Oxidative Stress, Rat.

**Received:** Dec 5, 2016     **Accepted:** Jan 22, 2017



This document was created with the Win2PDF "print to PDF" printer available at <http://www.win2pdf.com>

This version of Win2PDF 10 is for evaluation and non-commercial use only.

This page will not be added after purchasing Win2PDF.

<http://www.win2pdf.com/purchase/>

## اثر تورین و هموسیستئین بر پروفایل لیپیدی و استرس اکسیداتیو در موشهای صحرائی تغذیه شده با رژیم غذایی پر فرکتوز

علی اکبر ابوالفتحی<sup>۱</sup>، ذکریا وهاب زاده<sup>۲</sup>، ناصر محمودی اقدم<sup>۳</sup>، داوود وهاب زاده<sup>۴</sup>، محمد سعید هخامنش<sup>۵</sup>

۱.دانشیار، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲.استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مؤلف مسئول)، تلفن ثابت: ۰۸۷۳۳۶۶۴۶۷۴، zakariav@yahoo.com

۳.دکتری حرفه ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

۴.دانشجوی دکتری تغذیه، مرکز تحقیقات چاقی مادر و کودک، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۵.دانشیار، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** مصرف مقادیر زیاد فرکتوز با ناهنجاری های متعدد متابولیک در انسان و حیوانات آزمایشگاهی همراه است. اعتقاد براین است که هموسیستئین باعث تشدید استرس اکسیداتیو میشود، درحالی که تورین اثرات مفیدی در کاهش میزان چربیها دارد. مطالعه حاضر به منظور بررسی چگونگی تاثیر تورین و هموسیستئین بر استرس اکسیداتیو و پروفایل لیپیدی در موشهای صحرائی که رژیم غذایی پرفرکتوز (۶۵٪) دریافت کرده اند صورت گرفته است.

**روش بررسی:** در این مطالعه آزمایشگاهی، ۴۰ موش صحرائی ویستار نر، در پنج گروه مختلف، در حضور یا غیاب هموسیستئین تیولاکتون هیدروکلراید (روزانه ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) یا تورین (۲٪)، دو نوع رژیم غذایی نرمال یا پرفرکتوز (۶۵٪) را به مدت شش هفته دریافت کردند. در انتهای این دوره، در پلاسما موشها ظرفیت تام آنتی اکسیدان، تری گلیسرید، کلسترول LDL، کلسترول HDL و کلسترول تام ارزیابی شد. همچنین در بافت قلب و کلیه مالون دی آلدئید، آنزیمهای گلوکوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیس موتاز نیز اندازه گیری شد.

**یافته ها:** تجویز فرکتوز به تنهایی یا به همراه هموسیستئین به طور معنی داری ظرفیت تام آنتی اکسیدان، گلوکوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیس موتاز را کاهش داد، در حالی که تری گلیسرید و مالون دی آلدئید را بطور معنی داری افزایش داد. تورین این تغییرات را سرکوب یا تضعیف کرد.

**نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه القای استرس اکسیداتیو و هیپرتری گلیسریدمی توسط رژیم پر فرکتوز را در موش های صحرائی نشان داد. همچنین نشان داد که هموسیستئین اثرات رژیم پرفرکتوز را بدتر می کند. در مقابل تورین اثرات مفیدی در جهت بهبود استرس اکسیداتیو و هیپرتری گلیسریدمی ناشی از رژیم غنی از فرکتوز دارد.

**واژگان کلیدی:** فرکتوز، هموسیستئین، تورین، استرس اکسیداتیو، موش صحرائی

وصول مقاله: ۹۵/۹/۱۵ اصلاحیه نهایی: ۹۵/۱۰/۲۸ پذیرش: ۹۵/۱۱/۳

## مقدمه

متیونین بعنوان پیش سازی برای هموسیستئین می باشند) باعث تجمع هموسیستئین در داخل سلول و ورود آن به خون می شود. هموسیستئین بعد از ورود به پلاسما به صورت خودبخودی اکسید شده و با تولید مولکولهای فعال اکسیژن شامل آنیون سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکالهای هیدروکسیل باعث پیشرفت آسیب های اکسیداتیو می شود (۱۳ و ۱۲).

مطالعه حاضر سعی دارد با بررسی گسترده پروفایل لیپیدی، مارکرهای بافتی و خونی استرس اکسیداتیو مکانیسم نحوه مداخلات غذایی سرشار از تورین و هموسیستئین را به تنهایی یا بصورت همزمان در موش های صحرایی که رژیم غذایی ساختگی حاوی مقادیر بالای فرکتوز را دریافت می کنند، مشخص کند.

## روش بررسی

تیمار موش های صحرایی :

در یک مطالعه تجربی، تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ با سن ۴۵ روز و وزن اولیه  $12 \pm 212$  گرم بعد از این که با شرایط محیط زندگی سازگار یافتند برای این مطالعه استفاده شد. این حیوانات، بصورت کاملاً تصادفی و براساس اهداف مورد نظر مطالعه، به ۵ گروه و هر کدام ۸ موش صحرایی تقسیم بندی شدند. در هر قفس ۴ موش صحرایی در شرایط استاندارد روشنایی و دما نگهداری و به ترتیب زیر در گروه های مورد نظر تیمار شدند: موش های گروه کنترل (CON) غذای معمول موش حاوی ۶۵ درصد نشاسته، ۲۰ درصد پروتئین خام، ۶ درصد فیبر خام، ۶ درصد چربی خام، ۰/۶ درصد لیزین، ۰/۸ درصد متیونین، ۰/۴ درصد فسفر، ۰/۵ درصد NaCl، ۰/۶ درصد  $Ca^{+2}$  و آب را به صورت آزاد (ad libitum) را دریافت می کردند. موش های گروه دوم (FRU)، به جای غذای معمول موش، یک رژیم غذایی غنی از فرکتوز (۶۵٪) را دریافت کردند. اجزا و میزان ترکیبات موجود در رژیم غذایی غنی از فرکتوز شبیه غذای معمول موش ها است با این تفاوت که در آن نشاسته

فرکتوز به صورت طبیعی در بسیاری از غذاها یافت می شود و پس از دریافت از غذا به آسانی از خون برداشت شده و توسط کبد متابولیزه میشود. وقتی که مقادیر زیادی از فرکتوز برای مدت طولانی در معرض کبد قرار گیرد، لیپوژنز در کبد تحریک شده و تری گلیسریدها در بدن انباشته می شوند (۲ و ۱). مطالعات قبلی نشان داده اند که تغذیه حیوانات آزمایشگاهی با رژیم های غذایی حاوی مقادیر بالای فرکتوز برای مدت طولانی تغییرات گسترده و نامساعدی را در متابولیسم گلوکز و چربی ایجاد می کند که در مجموع به آن سندرم متابولیک اطلاق میشود (۳). سندرم متابولیک با ویژگی هایی نظیر فشار خون بالا، عدم تحمل گلوکز، اختلال پروفیل لیپیدی و مقاومت به انسولین شناخته می شود. تغذیه موشهای صحرایی با رژیم غذایی پر فرکتوز دفاع آنتی اکسیدانی را کاهش داده، تولید رادیکالهای آزاد را تقویت کرده و در نتیجه باعث تشدید آسیبهای اکسیداتیو میشود (۳).

تورین (۲-آمینو اتان سولفونیک اسید)، بعنوان یک اسیدآمینو غیرپروتئینی که دارای گروه تیول می باشد، با غلظت میلی مولار در بسیاری از بافتها یافت میشود و بیش از ۵۰ درصد حوضچه اسیدهای آمینه قلب را تشکیل میدهد. این ترکیب در غذاهای با منشاء دریایی و ماهی به وفور یافت میشود. تورین بواسطه پتانسیلی که در پایدارسازی غشاهای زیستی و حذف گونه فعال اکسیژن دارد باعث سرکوب یا تضعیف استرس اکسیداتیو می شود (۷-۴). تورین همچنین پراکسیداسیون لیپیدهای غیراشباع را کاهش می دهد (۸ و ۹). بعلاوه، بخاطر توانایی تورین در کاهش چربیها، اثرات مفیدی بر علیه آترواسکلروز برای آن عنوان شده است (۱۱ و ۱۰ و ۶).

هموسیستئین نیز که یک متابولیت حدواسط و اسیدآمینو غیر پروتئینی حاوی گروه سولفور است، در طی متابولیسم متیونین و سیستئین ساخته می شود. کمبود ویتامینهای B<sub>6</sub> و B<sub>12</sub> و نیز مصرف زیاد غذاهای پر پروتئین (که حاوی

انجام آزمایشهای بافتی در فریزر منهای ۸۰ درجه سانتی گراد نگهداری شد.

آزمایش های بیوشیمیایی خون:

میزان تری گلیسرید (TG)، کلسترول HDL، کلسترول LDL و کلسترول تام پلاسما بر پایه روشهای آنزیماتیک و رنگ سنجی، با استفاده از کیتهای بیوشیمیایی شرکت ELITECH و نیز ظرفیت تام آنتی اکسیدانی با استفاده از کیت توتال آنتی اکسیدان شرکت راندوکس به صورت اتوماتیک توسط اتوآنالیزر ALCYON 300 Abbot ساخت کشور فرانسه انجام گرفت.

آزمایش های بیوشیمیایی بافتی:

برای تهیه هموژن بافتی، بافت قلب و کلیه در پنج حجم از بافر فسفات (pH 7.4) با هموزنایزر به مدت دو دقیقه خرد شد، سپس مایع روپی حاصل از سانتریفیوژ بافت های خرد شده در دور  $g \times 10000$  به مدت ۱۵ دقیقه برای انجام آزمایشهای بیوشیمیایی بافتی استفاده شد. بدین منظور ابتدا غلظت پروتئین تام در هموژن تهیه شده از بافت های قلب و کلیه موشهای صحرایی با روش برادفورد و با استفاده از آلومین سرم گاوی به عنوان استاندارد اندازه گیری شد (۱۶). فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز (GPx) با استفاده از کیت شرکت راندوکس در هموژن تهیه شده از بافت های قلب و کلیه موشها اندازه گیری شد. در این روش گلوکوتایون پراکسیداز موجود در هموژن تهیه شده از بافت های قلب و کلیه، اکسیداسیون گلوکوتایون را به وسیله کومن هیدروپراکسید کاتالیز می کند. در حضور گلوکوتایون ردوکتاز و NADPH، گلوکوتایون اکسید شده همزمان با اکسایش NADPH به  $NADP^+$  به شکل احیاء شده آن بر می گردد. در طی این واکنش کاهش میزان جذب در طول موج ۳۴۰ نانومتر اندازه گیری می شود. در نهایت میزان فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز بافتی بر حسب U/mg of protein ثبت شد.

فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیس موتاز (SOD) توسط کیت شرکت راندوکس در هموژن تهیه شده از بافت های کلیه و

با فرکتوز جایگزین شده است. دوز ۶۵٪ فرکتوز براساس مطالعات قبلی انتخاب شده است، و اثرات این دوز برای القای اثرات سندرم متابولیک در موش صحرایی قبلا تایید شده است (۱۴). موش های گروه سوم (FRU+HCY) رژیم غذایی غنی از فرکتوز به همراه محلولی حاوی ۵۰ میلی گرم هموسیستین تیولاکتون هیدرو کلرید را که در آب شرب آنها تهیه شده بود به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر روز دریافت کردند. به موش های گروه چهارم (FRU+TAU) یک رژیم غذایی غنی از فرکتوز به همراه محلولی حاوی ۲ درصد تورین در آب شرب را در هر روز دریافت کردند. در گروه پنجم (FRU+HCY+TAU) به موش ها یک رژیم غذایی غنی از فرکتوز به همراه محلولی حاوی ۵۰ میلی گرم هموسیستین تیولاکتون هیدرو کلرید به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و نیز حاوی ۲ درصد تورین را در هر روز دریافت کردند. دوزهای بکار رفته در این مطالعه از جمله در مورد تورین و هموسیستین، دوزهای بودند که در مطالعات سایر محققان استفاده شده بودند و اثرات موثر آنها در دوزهای بکار رفته در این مطالعه قبلاً تایید شده بود. علاوه براین در مطالعات قبلی نویسندگان مقاله حاضر، تیمارهای تورین و هموسیستین با دوزهای ذکر شده، به تنهایی و یا به صورت همزمان، در گروه کنترل هم بررسی شده بود (۱۵). موشها در گروه های فوق الذکر مطابق روشهای اخلاقی استاندارد، به مدت شش هفته نگهداری و تیمار شدند. در طی این مدت میزان مصرف آب و غذای موشها به صورت هفتگی اندازه گیری شد. در انتهای دوره تیمار، موشها بوسیله تزریق مخلوط کتامین ۲٪ و زایلازین ۱۰٪ بیهوش شدند. نمونه های خون با خونگیری مستقیم از قلب موش ها جمع آوری شد. پلاسماهای هپارینه هر نمونه پس از سانتریفیوژ و تقسیم در دو لوله کوچک مجزا تا زمان انجام آزمایش های بیوشیمیایی در فریزر منهای ۸۰ درجه سانتی گراد نگهداری شد. قلب و کلیه موش های هر گروه هم برداشت و توزین شد و پس از شستشو و انجماد سریع در ازت مایع تا زمان

Way ANOVA و متعاقبا آزمون Post-Hoc برای مقایسه میانگین هر گروه با گروه کنترل استفاده شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی داری آماری در نظر گرفته شد.

#### یافته ها

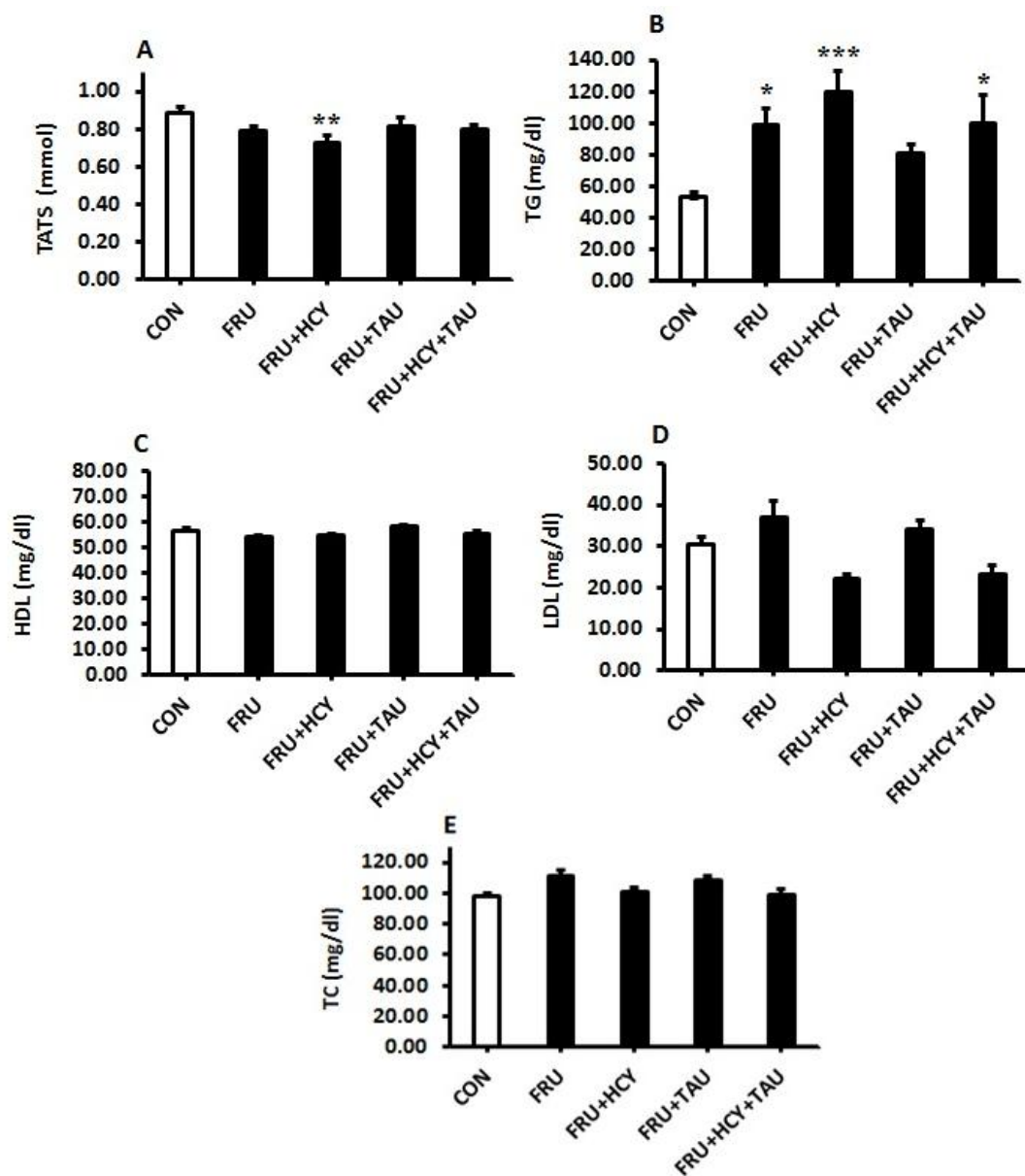
در طی دوره تیمار، هیچ تفاوت معنی داری در میزان افزایش وزن، میزان مصرف آب و غذای موش های صحرایی در گروه های مختلف در مقایسه با گروه کنترل دیده نشد. یافته های مربوط به پارامترهای بیوشیمیایی خون: نمودارهای شکل ۱ مقادیر پلاسمایی ظرفیت تام آنتی اکسیدان، تری گلیسرید، کلسترول LDL، کلسترول HDL و کلسترول تام را در گروه های مختلف مطالعه نشان می دهند. در مقایسه با گروه کنترل، هموسیستئین ظرفیت تام آنتی اکسیدانی را در موشهایی که رژیم پرفرکتوز دریافت کرده بودند (FRU+HCY) به طور معنی داری ( $P=0.009$ ) کاهش داد (نمودار A شکل ۱). در همه گروه هایی که رژیم غنی از فرکتوز دریافت کردند، به غیر از موشهایی که فقط تورین دریافت کرده بودند (FRU+ TAU)، میزان تری گلیسرید (نمودار B شکل ۱) به طور معنی داری از گروه کنترل بالاتر بود ( $P<0.05$ ). میزان کلسترول LDL (نمودار C شکل ۱)، میزان کلسترول HDL (نمودار D شکل ۱) و کلسترول تام (نمودار E شکل ۱) در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت ( $P>0.05$ ).

قلب موشها اندازه گیری شد. در این روش از آنزیمهای گزانتین و گزانتین اکسیداز برای تولید رادیکالهای سوپراکسید که با ۲- (۴-ایدوفنیل) -۳- (۴- نیتروفنل) -۵- فنیل تترازولیوم کلرید واکنش می دهد و رنگ قرمز فورمازون را تولید می کند، استفاده می شود. فعالیت آنزیم سوپراکسید دیس موتاز از روی شدت و درجه مهار این واکنش سنجیده می شود. میزان فعالیت سوپراکسید دیس موتاز بر حسب U/mg of protein ثبت شد.

برای اندازه گیری میزان مالون دی آلدئید (MDA) در هموژن تهیه شده از بافت های کلیه و قلب موش ها، نیم میلی لیتر از محلول هموژن بافتی با ۳ میلی لیتر محلول یک درصد  $H_3PO_4$  (v/v) مخلوط و ۱ میلی لیتر از محلول تیوباربیئوریک اسید ۰/۶۷٪ (w/v) به آن اضافه شد. 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 و خوانش میزان جذب در طول موج ۵۳۲ نانومتر، با استفاده از تترامتوکسی پروپان به عنوان استاندارد، مقادیر مالون دی آلدئید (MDA) برحسب نانومول در میلی گرم پروتئین (nmol/mg of protein) ارزیابی و بیان شد (۱۷).

آنالیزهای آماری

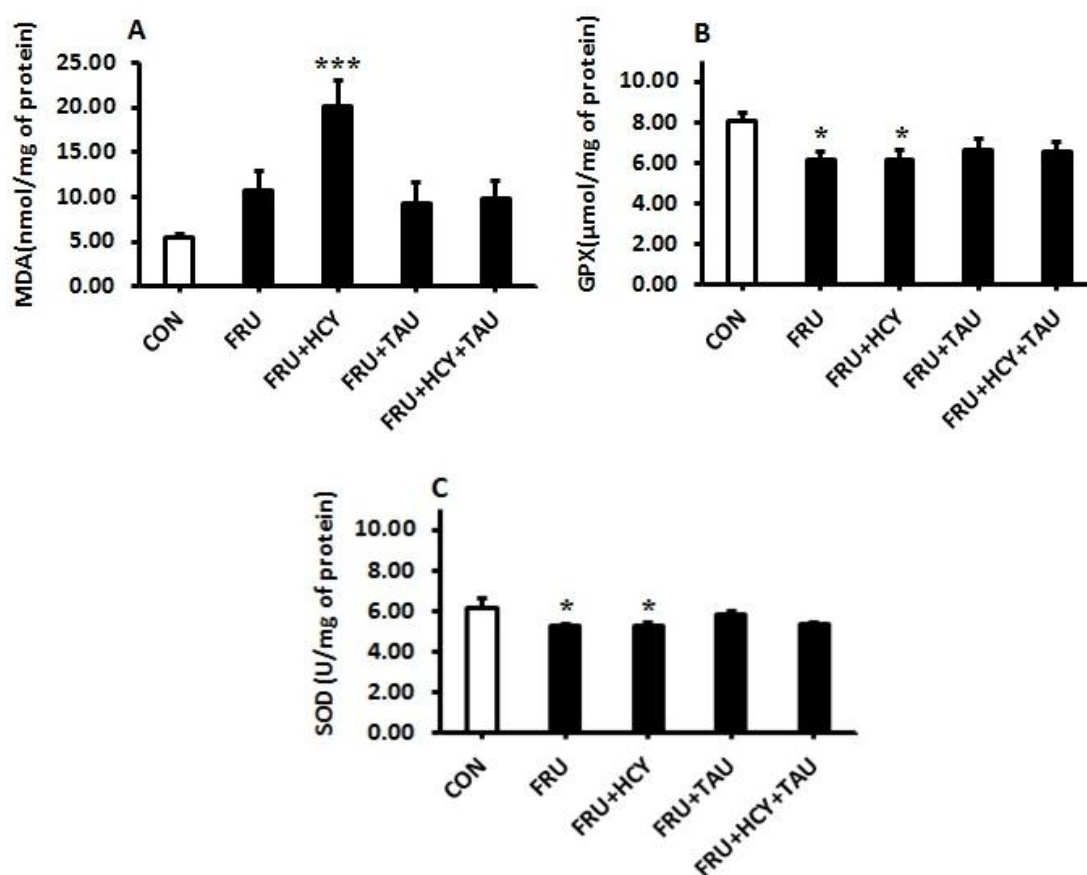
داده های بدست آمده به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد (Mean  $\pm$  SE) بیان شد. آنالیزهای آماری با استفاده از نسخه ۲۰ نرم افزار SPSS انجام گرفت. داده های بدست آمده توزیع نرمال دارند و از آزمون One-



شکل ۱. نمودارهای مربوط به مقایسه میزان A: ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (TATS)، B: تری گلیسرید (TG)، C: لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL)، D: لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) و E: کلسترول تام (TC) پلاسما. CON: گروه کنترل، FRU: گروه فرکتوز، FRU + HCY: گروه فرکتوز+هموسیستین، FRU + TAU: گروه فرکتوز+تورین، FRU+HCY+TAU: گروه فرکتوز+هموسیستین+تورین. مقادیر هر گروه به صورت میانگین ± خطای استاندارد ۸ موش صحرایی ارائه شده است.  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته شده است. در مقایسه با گروه کنترل: \*  $P < 0.05$ ، \*\*  $P < 0.01$  و \*\*\*  $P < 0.001$

MDA بافت کلیه (نمودار A شکل ۳) در گروه‌های FRU و FRU+HCY بطور معنی داری بالا بوده است ( $P < 0.05$ ). در هموژن تهیه شده از بافت قلب، میزان فعالیت آنزیم های گلوکاتایون پراکسیداز (نمودار B شکل ۲) و سوپراکسید دیس موتاز (نمودار C شکل ۲) در گروه‌های FRU و FRU+HCY در مقایسه با گروه کنترل بطور معنی داری کاهش داشته است ( $P < 0.05$ ).

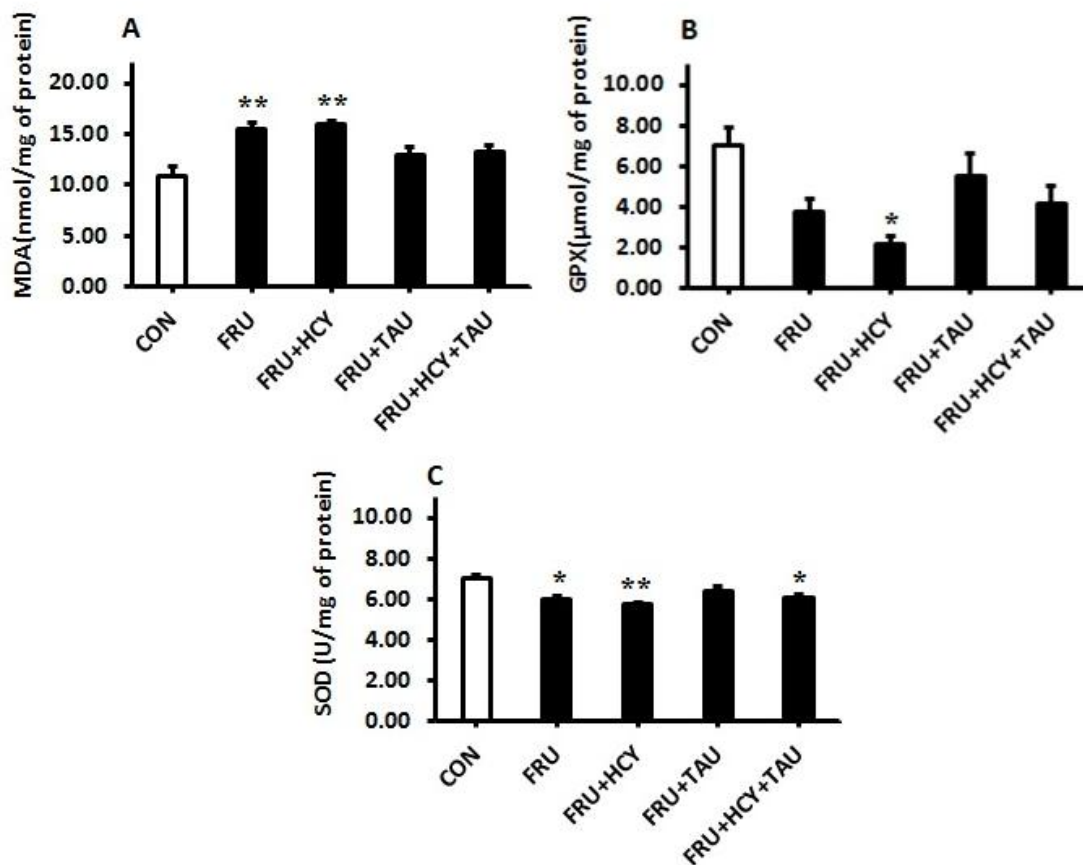
یافته های مربوط به پارامترهای بیوشیمیایی بافتی: نمودارهای اشکال ۲ و ۳ به ترتیب، پارامترهای اندازه گیری شده در هموژن تهیه شده از بافتهای قلب و کلیه را در گروه‌های مختلف مطالعه نشان می‌دهند. اگرچه در مقایسه با گروه کنترل، رژیم پر فرکتوز در همه گروه‌ها باعث افزایش میزان MDA قلب و کلیه شده است، ولی این افزایش برای MDA قلب (نمودار A شکل ۲) فقط در گروه دریافت کننده هموسیستین به تنهایی (FRU+HCY) و برای



شکل ۲. نمودارهای مربوط به مقایسه میزان A: مالون دی آلدنید (MDA)، B: گلوکاتایون پراکسیداز ( $GP_x$ ) و C: سوپر اکسید دیس موتاز (SOD) در هموژن بافت قلب. CON: گروه کنترل، FRU: گروه فرکتوز، FRU+HCY: گروه فرکتوز+هموسیستین، FRU+TAU: گروه فرکتوز+تورین، FRU+HCY+TAU: گروه فرکتوز+ هموسیستین+ تورین. مقادیر هر گروه به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد ۸ موش صحرایی ارائه شده است.  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته شده است. در مقایسه با گروه کنترل: \*  $P < 0.05$  و \*\*\*  $P < 0.001$



در هموژن تهیه شده از بافت کلیه موشهایی که رژیم پرفرکتوز و هموسیستین به تنهایی را دریافت کرده اند (FRU+HCY)، میزان فعالیت آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز (نمودار B شکل ۳) در مقایسه با گروه کنترل بطور معنی داری کاهش داشته است ( $P=0/035$ ). در همه گروه‌های دریافت کننده رژیم غنی از فرکتوز، بغیر از گروه FRU+TAU ( $P=0/139$ )، میزان فعالیت آنزیم سوپراکسید دیس موتاز بافت کلیه (نمودار C شکل ۳)، در مقایسه با گروه کنترل بطور معنی داری کاهش داشته است ( $P<0/05$ ).



شکل ۳. نمودارهای مربوط به مقایسه میزان A: مالون دی آلدنید (MDA)، B: گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPX) و C: سوپراکسید دیس موتاز (SOD) در هموژن بافت کلیه. CON: گروه کنترل، FRU: گروه فرکتوز، FRU + HCY: گروه فرکتوز + هموسیستین، FRU+TAU: گروه فرکتوز + تورین، FRU+HCY+TAU: گروه فرکتوز + هموسیستین + تورین. مقادیر هر گروه به صورت میانگین ± خطای استاندارد ۸ موش صحرایی ارائه شده است.  $P<0.05$  به عنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته شده است. در مقایسه با گروه کنترل:  $P<0.05$  \* و  $P<0.01$  \*\*

### بحث

مطالعه ما را تایید می‌کنند (۶، ۹، ۱۸-۲۸). مکانیسم اثر فرکتوز در القای تری گلیسرید پلاسما به این ترتیب است که فرکتوز می‌تواند مسیر سنتز نوساز (de nova) اسیدهای چرب، تری گلیسرید و نهایتاً ترشح VLDL را در کبد تحریک کند (۲۰-۱۸و۱). علاوه بر این فرکتوز همچنین

نتایج مطالعه ما نشان داد که فرکتوز باعث افزایش تری گلیسرید پلاسما موش های صحرایی میشود. در توافق با این نتیجه، مطالعاتی وجود دارند که اثر فرکتوز را در القای هیپرتری آسید گلیسرولمی نشان میدهند و بدین ترتیب نتایج

شاخص های لیپیدی می باشند، نیز صحت ادعا و نتایج ما را تایید می کنند (۳۷-۳۰).

نتایج مطالعه ما نشان داد که رژیم غذای پُرفرکتوز هم به تنهایی و هم به همراه هموسیستئین (گروه FRU+HCY)، بصورت تقویت شده، میزان MDA باقی را افزایش داده و فعالیت آنزیم های GPx و SOD را در قلب و کلیه موشها کاهش می دهد. القای تمامی تغییرات فوق الذکر بدین معنی است که رژیم پُرفرکتوز باعث القای استرس اکسیداتیو شده و مصرف همزمان غذاهای سرشار از هموسیستئین یا پیش سازهای آن و در مجموع هر شرایطی که منجر به ایجاد یا تشدید هیپرهموسیستئینی شود باعث تشدید استرس اکسیداتیو و آسیب های متعاقب آن میشوند. مطالعات قبلی نشان داده اند که بخشی از استرس اکسیداتیو ایجاد شده در اثر تغذیه با رژیم پُرفرکتوز بواسطه نقشی است که فرکتوز در تشدید مسیر تولید رادیکالهای آزاد ایفا می کند و با توجه به اینکه اثرات استرس اکسیداتیو و آسیب های متعاقب آن از طریق رادیکالهای آزاد اعمال و انجام میشود، نقش این مکانیسم اهمیت ویژه ای دارد (۳۸). از طرفی دیگر، مصرف مقادیر بالای فرکتوز با تخلیه و احتباس گروه های فسفات پرانرژی، سلول را برای انجام واکنشهای پراکسیداسیون لیپید و تشدید بیشتر آسیبهای اکسیداتیو مستعد میکند (۶). تنظیم منفی آنزیم های مسیر هگزوز منوفسفات که برای تولید درون سلولی NADPH (بعنوان پتانسیل احیای درون سلولی) ضروری اند، به عنوان مکانیسم دیگری برای القاء استرس اکسیداتیو توسط مقادیر بالای فرکتوز پیشنهاد شده است (۳۹). هموسیستئین نیز می تواند هم با تولید مستقیم گونه های واکنش پذیر اکسیژن (رادیکالهای آزاد) در حین واکنشهای اکسیداسیون خودبخودی و هم از طریق افزایش تری گلیسرید پلاسما و هموسیستیک اسید باعث تشدید آسیبهای اکسیداتیو القاء شده در اثر فرکتوز بشود (۴۱ و ۴۰). بدین ترتیب تمامی یافته های فوق نتایج این بخش از مطالعات ما را نیز تایید می کنند.

تولید گلیسرول ۳- فسفات را که یک بنیان لازم و جزء ضروری برای تشکیل تری گلیسریدها است، تشدید می کند (۱۹). Hara و همکاران نشان دادند که تجویز رژیم های دارای فرکتوز بالا فعالیت لیپوپروتئین لیپاز را نیز کاهش می دهد و بدین طریق نیز باعث افزایش میزان تری گلیسرید گردش خون می شود (۲۱). در شرایط فقر غذایی، اثر رژیم پر فرکتوز در افزایش میزان تری گلیسرید پلاسما از حالت پس از صرف غذا (postprandial) بیشتر و چشمگیرتر است (۲۲).

یافته های مطالعه ما نشان داد که هموسیستئین نیز باعث افزایش میزان تری گلیسرید پلاسما شده و بعلاوه اثر فرکتوز را در افزایش تری گلیسرید پلاسما نیز تشدید می کند. بدین صورت که در موشهایی که همزمان با فرکتوز، هموسیستئین را هم دریافت کرده بودند (FRU+HCY)، افزایش میزان تری گلیسرید پلاسما بطور چشمگیری بیشتر و معنی دارتر بود. تصور می رود که هموسیستئین از طریق مهار اکسیداسیون اسیدهای چرب باعث افزایش تری گلیسرید پلاسما بشود (۱۳). در مطالعاتی که توسط McCully و Frauscher و همکارانشان انجام شد، نشان داده شده است که هم در انسان و هم در حیوانات آزمایشگاهی بین میزان هموسیستئین با تری گلیسرید پلاسما یک ارتباط و همبستگی قوی وجود دارد (۲۹ و ۱۳). از آنجائیکه افزایش میزان تری گلیسرید با تغییرات عروقی همراه است، همبستگی قوی بین هموسیستئین و تری گلیسرید پلاسما احتمالاً توجیه کننده تغییرات عروقی مشاهده شده در هیپرهموسیستئینی نیز می تواند باشد (۱۳).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تورین می تواند افزایش ایجاد شده در تری گلیسرید پلاسما (بواسطه رژیم پُرفرکتوز) را سرکوب کند و شاید به همین دلیل است که در مطالعه ما مقدار تری گلیسرید در گروه FRU+TAU تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشته است. مطالعات قبلی و گزارشهای متعددی، که دال بر اثرات مفید تورین در کاهش

که اثرات نامساعد مذکور توسط هموسیستین تشدید و توسط تورین سرکوب می شوند. یافته‌های این مطالعه را پس از بررسی در مطالعات کارآزمایی بالینی و بررسی‌های بیشتر می توان برای تصمیم‌گیری یا تجدید نظر در مورد مصرف بیش از حد فرکتوز در انسان، نحوه برخورد و انجام مداخلات درمانی با بیماران قلبی-عروقی، دیابتی و سایر بیماری‌هایی که در معرض ریسک استرس اکسیداتیو هستند، بکار گرفت.

### تشکر و قدردانی

هزینه‌های مالی این مطالعه توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تامین شده است. نویسندگان مقاله از روسای محترم پژوهشکده‌های زیست فناوری دانشگاه ارومیه و مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی کردستان نیز به دلیل مساعدت در انجام این مطالعه کمال تشکر و قدردانی را اعلام می دارند.

### Reference

1. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab* 2005; 2:5.
2. Miller A, Adeli K. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:204-9.
3. Rodriguez Lanzi C, Perdicaro DJ, Antonioli A, Fontana AR, Miatello RM, Bottini R, et al. Grape pomace and grape pomace extract improve insulin signaling in high-fat-fructose fed rat-induced metabolic syndrome. *Food & Function* 2016;7:1544-53.
4. Jurkowska H, Niewiadomski J, Hirschberger LL, Roman HB, Mazor KM, Liu X, et al. Down regulation of hepatic betaine:homocysteine methyltransferase (BHMT) expression in taurine-deficient mice is reversed by taurine supplementation in vivo. *Amino Acids* 2016;48:665-76.
5. Jurkowska H, Stipanuk MH, Hirschberger LL, Roman HB. Propargylglycine inhibits hypotaurine/taurine synthesis and elevates cystathionine and homocysteine concentrations in primary mouse hepatocytes. *Aminoacids* 2015;47:1215-23.
6. Nandhini AT, 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;46:82-7.
7. Nandhini AT, Thirunavukkarasu V, Anuradha CV. Taurine modifies insulin signaling enzymes in the fructose-fed insulin resistant rats. *Diabetes Metab* 2005;31:337-44.
8. Harada H, Tsujino T, Watari Y, Nonaka H, Emoto N, Yokoyama M. Oral taurine supplementation prevents fructose-induced hypertension in rats. *Heart Vessels* 2004;19:132-6.

در مطالعه حاضر تجویز تورین در گروه‌های دریافت‌کننده تورین (FRU+TAU و FRU+HCY+TAU)، توانسته است اثرات اکسیداتیو القاء شده در اثر رژیم پُرفرکتوز و هموسیستین را سرکوب کند، بطوریکه یافته‌های این گروه‌ها برای میزان MDA بافتی و فعالیت آنزیم‌های SOD و GPX قلب و کلیه موش‌های صحرایی بصورت عدم تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل بروز کرده است که همگی دال بر نقش آنتی‌اکسیدانی تورین و توانایی آن در سرکوب شرایط نامساعد ایجاد شده بوسیله فرکتوز یا هموسیستین یا اثر همزمان این دو نوع تیمار باشد و با یافته‌های قلبی نشان‌دهنده نقش آنتی‌اکسیدانی تورین همخوانی دارند (۴۳ و ۴۲).

### نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه، در توافق با مطالعات قلبی، نقش مصرف مقادیر بالای فرکتوز را در القای استرس اکسیداتیو و هیپرتری‌گلیسریدمی تایید کرد. علاوه بر این نشان داده شد

9. Nandhini AT, Anuradha CV. Hoe 140 abolishes the blood pressure lowering effect of taurine in high fructose-fed rats. *Amino Acids* 2004;26:299-303.
10. Balkan J, Kanbagli O, Aykac-Toker G, Uysal M. Taurine treatment reduces hepatic lipids and oxidative stress in chronically ethanol-treated rats. *Biol Pharm Bull* 2002;25:1231-3.
11. Nandhini AT, Thirunavukkarasu V, Anuradha CV. Taurine prevents collagen abnormalities in high fructose-fed rats. *Indian J Med Res* 2005;122:171-7.
12. Pasaoglu OT, Turkozkan N, Ark M, Polat B, Agilli M, Yaman H. The effect of taurine on the relationship between NO, ADMA and homocysteine in endotoxin-mediated inflammation in HUVEC cultures. *Inflammation* 2014; 37:1439-43.
13. Frauscher G, Karnaukhova E, Muehl A, Hoeger H, Lubec B. Oral administration of homocysteine leads to increased plasma triglycerides and homocysteic acid-additional mechanisms in homocysteine induced endothelial damage *Life Sci* 1995;57:813-7.
14. Padiya R, Chowdhury D, Borkar R, Srinivas R, Pal Bhadra M, Banerjee SK. Garlic attenuates cardiac oxidative stress via activation of PI3K/AKT/Nrf2-Keap1 pathway in fructose-fed diabetic rat. *PLoS one* 2014;9:e94228.
15. Vahabzade Z, Abolfathi A, Ansari MK, Safaiyan A. Effect of dietary taurine on lipid profile and oxidative stress in tissues of homocystein-treated rats. *Research Journal of Biological Sciences* 2008; 3: 1271-1275.
16. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248-54.
17. Moloudi R, Nabavizadeh F, Nahrevanian H, Hassanzadeh G. Effect of different doses of GLP-2 (Teduglutide) on acute esophageal lesion due to acid-pepsin perfusion in male rats. *Peptides*. 2011 Oct;32:2086-90.
18. Zavaroni I, Chen YD, Reaven GM. Studies of the mechanism of fructose-induced hypertriglyceridemia in the rat. *Metabolism* 1982;31:1077-83.
19. Nabavizadeh F, Moloudi R, Dehpour AR, Nahrevanian H, Shahvaisy K, Salimi E. The effects of cholestasis and cirrhosis on gastric acid and pepsin secretions in rat: Involvement of nitric oxide. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2010; 13 :207-212.
20. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993;58(5 Suppl):754S-65S.
21. Hara T, Cameron-Smith D, Cooney GJ, Kusunoki M, Tsutsumi K, Storlien LH. The actions of a novel lipoprotein lipase activator, NO-1886, in hypertriglyceridemic fructose-fed rats. *Metabolism* 1998;47:149-53.
22. 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.
23. Busserolles J, Gueux E, Rock E, Demigne C, Mazur A, Rayssiguier Y. Oligofructose protects against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats. *J Nutr* 2003;133:1903-8.
24. Kanarek RB, Orthen-Gambill N. Differential effects of sucrose, fructose and glucose on carbohydrate-induced obesity in rats. *J Nutr* 1982;112:1546-54.
25. 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;47:858-63.
26. Mahalakshmi K, Pushpakiran G, Anuradha CV. Taurine prevents acrylonitrile-induced oxidative stress in rat brain. *Pol J Pharmacol* 2003;55:1037-43.

27. Suga A, Hirano T, Kageyama H, Osaka T, Namba Y, Tsuji M, 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:E677-83.
28. Joyeux-Faure M, Rossini E, Ribuot C, Faure P. Fructose-fed rat hearts are protected against ischemia-reperfusion injury. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2006;231:456-62.
29. McCully KS, Olszewski AJ, Vezeridis MP. Homocysteine and lipid metabolism in atherogenesis: effect of the homocysteine thiolactonyl derivatives, thioretinaco and thioretinamide. *Atherosclerosis* 1990;83:197-206.
30. Balkan J, Oztezcan S, Aykac-Toker G, Uysal M. Effects of added dietary taurine on erythrocyte lipids and oxidative stress in rabbits fed a high cholesterol diet. *Biosci Biotechnol Biochem* 2002;66:2701-5.
31. Mizushima S, Nara Y, Sawamura M, Yamori Y. Effects of oral taurine supplementation on lipids and sympathetic nerve tone. *Adv Exp Med Biol* 1996;403:615-22.
32. Zhang M, Bi LF, Fang JH, Su XL, Da GL, Kuwamori T, et al. Beneficial effects of taurine on serum lipids in overweight or obese non-diabetic subjects. *Amino Acids* 2004;26:267-71.
33. Yan CC, Bravo E, Cantafora A. Effect of taurine levels on liver lipid metabolism: an in vivo study in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993;202:88-96.
34. Matsushima Y, Sekine T, Kondo Y, Sakurai T, Kameo K, Tachibana M, et al. Effects of taurine on serum cholesterol levels and development of atherosclerosis in spontaneously hyperlipidaemic mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30:295-9.
35. Nakaya Y, Minami A, Harada N, Sakamoto S, Niwa Y, Ohnaka M. Taurine improves insulin sensitivity in the Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat, a model of spontaneous type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2000;71:54-8.
36. Wright CE, Tallan HH, Lin YY, Gaull GE. Taurine: biological update. *Annu Rev Biochem* 1986;55:427-53.
37. Yokogoshi H, Mochizuki H, Nanami K, Hida Y, Miyachi F, Oda H. Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet. *J Nutr* 1999;129:1705-12.
38. Oda A, Bannai C, Yamaoka T, Katori T, Matsushima T, Yamashita K. Inactivation of Cu, Zn-superoxide dismutase by in vitro glycosylation and in erythrocytes of diabetic patients. *Horm Metab Res* 1994;26:1-4.
39. Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. BCL-2 expression or antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation endproducts in bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 1996; 97:1422-8.
40. Nonaka H, Tsujino T, Watari Y, Emoto N, Yokoyama M. Taurine prevents the decrease in expression and secretion of extracellular superoxide dismutase induced by homocysteine: amelioration of homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress by taurine. *Circulation* 2001;104:1165-70.
41. Ramakrishnan S, Sulochana KN, Lakshmi S, Selvi R, Angayarkanni N. Biochemistry of homocysteine in health and diseases. *Indian J Biochem Biophys* 2006;43:275-83.
42. El Mesallamy HO, El-Demerdash E, Hammad LN, El Magdoub HM. Effect of taurine supplementation on hyperhomocysteinemia and markers of oxidative stress in high fructose diet induced insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:46.
43. Stipanuk MH, Ueki I. Dealing with methionine/homocysteine sulfur: cysteine metabolism to taurine and inorganic sulfur. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2011;34:17-32.