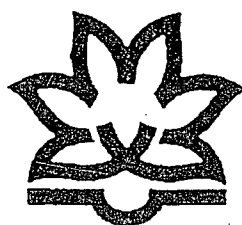


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي  
خَلَقَ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ  
وَالَّذِي يُضَوِّبُ الْمَوْتِ  
الَّذِي يُضَوِّبُ الْمَوْتِ  
الَّذِي يُضَوِّبُ الْمَوْتِ

10VANA



دانشگاه ارومیه

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری

عنوان:

اثرات تعدیل کننده ملاتونین بر برخی اختلالات بیوشیمیایی ناشی از سندرم متابولیک

القا شده با رژیم حاوی مقادیر بالای فروکتوز در موش صحرایی نر

اساتید راهنما:

پروفسور رضا حیدری

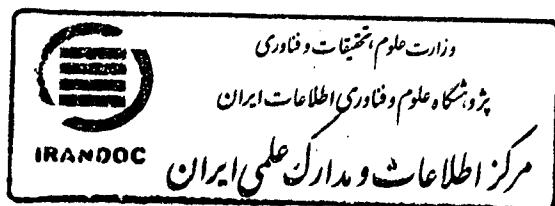
دکتر وحید نجاتی

پژوهش و نگارش:

لاله سالاری

زمستان ۸۹

کلیه حقوق چاپ و نشر در اختیار دانشگاه ارومیه است



۱۵۷۵۸۸

۱۳۹۰/۲/۱

۵

پایان نامہ آفای / خانم : لالہ سالاری

بہ تاریخ ۸۹/۱۱/۱۹

شماره

مورد پذیرش هیات محترم داوران با رتبہ ست ز و نمبرہ - ۱۹، (بہ حروف نوردہ ۲۷) (نوردہ ۲۷) قرار گرفت.

۱- استاد راہنما و رئیس ہیئت داوران: دکتر رضا حیدری

۲- استاد مشاور: دکتر وحید نجانی

۳- داور خارجی: دکتر صمد زارع

۴- داور داخلی: دکتر فرح فرخی

۵- نماینده تحصیلات تکمیلی: دکتر اذانچیلر

## تقدیم به پدر و مادر مهربانم

وبا تشکر از زحمات و فداکاری های آنها دستانشان را می بوسم

## تقدیم به همسر عزیزم

که دوست و یاور و مشفق راهم بوده و پیشرفت در این مرحله از تحصیل را مدیون صبوری و همدلی او هستم

## تقدیم به خواهرانم لادن و مینا

و پسر امین

## فهرست مطالب

صفحه

عنوان

|    |   |
|----|---|
| ۱  | چکیده                                   |
|    | فصل اول                                 |
| ۳  | کلیات                                   |
| ۵  | جذب فروکتوز                             |
| ۵  | ورود فروکتوز به کبد                     |
| ۵  | متابولیسم فروکتوز                       |
| ۷  | تفاوت در متابولیسم فروکتوز و گلوکز      |
| ۷  | تبدیل فروکتوز به گلوکز                  |
| ۷  | ترشح انسولین                            |
| ۷  | پاسخ انسولینی و تحمل گلوکز              |
| ۸  | فروکتوز و لیپیدهای پلاسما               |
| ۸  | فروکتوز و کلسترول                       |
| ۱۰ | فروکتوز و جذب عناصر معدنی               |
| ۱۰ | فرآورده های نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته |
| ۱۱ | فروکتوز و پیری                          |
| ۱۱ | مصرف فروکتوز و سندرم متابولیک           |
| ۱۲ | استرس اکسیداتیو                         |

|    |   |
|----|---|
| ۱۳ | بیومارکرهای استرس اکسیداتیو                   |
| ۱۴ | پروتئین و لیپید اداکت                         |
| ۱۴ | دفاع آنتی اکسیدانی سلول                       |
| ۱۵ | فروکتوز و افزایش استرس اکسیداتیو              |
| ۱۶ | هورمون ملاتونین                               |
| ۱۹ | بیوسنتز ملاتونین                              |
| ۲۱ | گیرنده های ملاتونین                           |
| ۲۱ | مکانیسم سلولی اعمال ملاتونین                  |
| ۲۲ | اثرات آنتی اکسیدانی ملاتونین                  |
| ۲۴ | ملاتونین و اثر آن بر سیستمهای فیزیولوژیکی بدن |
| ۲۵ | عوامل موثر بر غلظت ملاتونین                   |
| ۲۶ | دسترس پذیری                                   |
| ۲۶ | سمیت  |
| ۲۶ | موارد استفاده از ملاتونین به عنوان دارو       |

## فصل دوم

|    |                            |
|----|----------------------------|
| ۲۷ | مواد و روشها               |
| ۲۷ | حیوانات                    |
| ۲۷ | مواد و تجهیزات             |
| ۲۷ | طرح مطالعه                 |
| ۲۸ | تهیه و آماده سازی ملاتونین |
| ۲۸ | تیمار حیوانات              |

|    |  |
|----|--|
| ۲۸ | بیهوشی   |
| ۲۸ | خون گیری از قلب  |
| ۲۹ | آماده سازی بافتها جهت سنجش پراکسیداسیون لیپید  |
| ۲۹ | سنجش پراکسیداسیون لیپید  |
| ۳۰ | آماده سازی بافتها جهت مطالعات بافت شناسی   |
| ۳۰ | تهیه مقاطع بافتی   |
| ۳۲ | آنالیز آماری داده ها   |
|    | فصل سوم  |
| ۳۳ | نتایج  |
| ۳۳ | تاثیر محلول فروکتوز ۱۰% و تیمار با ملاتونین بر روی غلظت تری گلیسرید پلازما           |
| ۳۴ | تاثیر محلول فروکتوز ۱۰% و تیمار با ملاتونین بر روی غلظت لیپوپروتئین با دانسیته بالا  |
| ۳۴ | تاثیر محلول فروکتوز ۱۰% و تیمار با ملاتونین بر روی غلظت لیپوپروتئین با دانسیته پائین |
| ۳۵ | تاثیر محلول فروکتوز ۱۰% و تیمار با ملاتونین بر روی غلظت کلسترول                      |
| ۳۵ | تاثیر محلول فروکتوز ۱۰% و تیمار با ملاتونین بر روی شاخص آتروژنیک                     |
| ۳۶ | تاثیر محلول فروکتوز ۱۰% و تیمار با ملاتونین بر روی غلظت اسید اوریک خون               |
| ۳۶ | تاثیر محلول فروکتوز ۱۰% و تیمار با ملاتونین بر روی غلظت گلوکز خون                    |
| ۳۷ | تاثیر محلول فروکتوز ۱۰% و تیمار با ملاتونین بر روی غلظت انسولین                      |
| ۳۷ | تاثیر محلول فروکتوز ۱۰% و تیمار با ملاتونین بر روی شاخص مقاومت به انسولین            |
| ۳۸ | تاثیر محلول فروکتوز ۱۰% و تیمار با ملاتونین بر روی میزان پراکسیداسیون لیپیدها        |
| ۳۸ | تاثیر محلول فروکتوز ۱۰% و تیمار با ملاتونین بر روی میزان افزایش وزن                  |
| ۴۱ | تاثیر محلول فروکتوز ۱۰% و تیمار با ملاتونین بر روی بافت کبد                          |

تأثیر محلول فروکتوز ۱۰٪ و تیمار با ملاتونین بر روی بافت کلیه ----- ۴۳

تأثیر محلول فروکتوز ۱۰٪ و تیمار با ملاتونین بر روی بافت بیضه ----- ۴۴

#### فصل چهارم

بحث و نتیجه گیری----- ۴۷

بحث اثرات مصرف محلول فروکتوز و تیمار با ملاتونین بر روی پروفایل لیپید----- ۴۷

بحث اثرات مصرف محلول فروکتوز و تیمار با ملاتونین بر روی غلظت اسید اوریک ----- ۴۸

بحث اثرات مصرف محلول فروکتوز و تیمار با ملاتونین بر روی افزایش وزن ----- ۴۹

بحث اثرات مصرف محلول فروکتوز و تیمار با ملاتونین بر روی مقاومت به انسولین ----- ۵۰

بحث اثرات مصرف محلول فروکتوز و تیمار با ملاتونین بر روی بافت کبد ----- ۵۱

بحث اثرات مصرف محلول فروکتوز و تیمار با ملاتونین بر روی بافت کلیه ----- ۵۱

بحث اثرات مصرف محلول فروکتوز و تیمار با ملاتونین بر روی بافت بیضه ----- ۵۳

نتیجه گیری و پیشنهادات ----- ۵۴

منابع ----- ۵۵

فهرست جداول، نمودارها و اشکال

#### جدولها

جدول ۳-۱ ----- ۳۷

جدول ۳-۲ ----- ۳۸

جدول ۳-۳ ----- ۴۰

#### اشکال



|    |         |
|----|---------|
| ۶  | شکل ۱-۱ |
| ۹  | شکل ۱-۲ |
| ۱۳ | شکل ۱-۳ |
| ۱۳ | شکل ۱-۴ |
| ۱۶ | شکل ۱-۵ |
| ۱۷ | شکل ۱-۶ |
| ۱۸ | شکل ۱-۷ |
| ۱۹ | شکل ۱-۸ |
| ۲۰ | شکل ۱-۹ |

نمودارها

|    |             |
|----|-------------|
| ۳۳ | نمودار ۳-۱  |
| ۳۴ | نمودار ۳-۲  |
| ۳۴ | نمودار ۳-۳  |
| ۳۵ | نمودار ۳-۴  |
| ۳۵ | نمودار ۳-۵  |
| ۳۷ | نمودار ۳-۶  |
| ۳۶ | نمودار ۳-۷  |
| ۳۷ | نمودار ۳-۸  |
| ۳۹ | نمودار ۳-۱۱ |

## چکیده :

دیابت و بیماریهای قلبی و عروقی در جهان به صورت اپیدمی درآمده است. این اپیدمی از تغییر در شیوه زندگی و عادات غذایی، و کاهش فعالیت جسمی ناشی می شود. افزایش محسوس در دریافت فروکتوز از طریق شیرین کننده ها و غذاهای صنعتی و استفاده از شربت ذرت با مقادیر بالای فروکتوز از آن جمله است. اختلالات در متابولیسم لیپیدها و افزایش استرس اکسیداتیو در این موارد شایع است. در این مطالعه اثرات ملاتونین بر اختلال در لیپیدهای پلاسما، میزان مقاومت به انسولین و میزان پراکسیداسیون لیپیدها در کلیه، قلب و کبد در موش تغذیه شده با فروکتوز مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار: ۲۴ رت نر از نژاد ویستار در سه گروه به صورت تصادفی تقسیم شدند:

× گروه اول: کنترل: غذا و آب معمولی دریافت کردند.

× گروه دوم: فروکتوزی: غذا + محلول ۱۰٪ فروکتوز دریافت کردند.

× گروه سوم: ملاتونین: غذا + محلول ۱۰٪ فروکتوز + تزریق روزانه ۱۰ mg/kg ملاتونین داخل صفاقی.

ملاتونین در اتانل خالص حل و با سالیین رقیق شد.

در پایان ۸ هفته غلظت تریگلیسرید (TG)، کلسترول، لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL)، لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL)، گلوکز، انسولین و اسید اوریک در پلاسما (با استفاده از کیت های معمول) و میزان پراکسیداسیون لیپید در بافت قلب، کبد و کلیه اندازه گیری و شاخص آتروژنیک محاسبه گردید. همچنین بافتهای کبد، کلیه و بیضه با استفاده از متد رنگ آمیزی هماتوگزیلن و اتوزین مطالعه گردید. نتایج با نرم افزار SPSS تحلیل و مقادیر با ( $p < 0.05$ ) معنی دار ارزیابی شد.

یافته ها: غلظت تری گلیسرید در گروه فروکتوزی در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته ( $P = 0.018$ ) اما در گروه ملاتونین این افزایش مشاهده نمیشود.

غلظت HDL در گروه دوم در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته ( $p = 0.001$ ). تیمار با ملاتونین مانع از کاهش آن شده است. غلظت کلسترول و LDL افزایش معنی دار ندارد ( $P > 0.05$ ). شاخص آتروژنیک در گروه فروکتوزی نسبت به گروه کنترل بالا ( $P = 0.001$ ) و در گروه ملاتونین نسبت به فروکتوزی پایین آمده است ( $P = 0.018$ ). غلظت پلاسمایی اسید

اوریک در گروهها تفاوت معنی داری نداشت ولی ملاتونین باعث افزایش قند خون در گروه ۳ شده بود ( $p < 0/05$ ). غلظت MDA در بافت قلب و کبد در گروه فروکتوزی نسبت به گروه کنترل افزایش یافته ( $p < 0/000$ ) ولی در بافت کلیه افزایش دیده نمیشود. تیمار با ملاتونین موجب کاهش پراکسیداسیون لیپید در هر ۳ بافت گردیده است ( $p = 0/000$ ). همچنین شاخص مقاومت به انسولین (HOMA) در گروهها تفاوت معنی داری نشان نداد. در مطالعات بافت شناسی تجمع چربی در بافت کبد و همچنین نکروزه شدن هپاتوسیتها مشاهده گردید. در بافت کلیه تغییری مشاهده نشد. بافت بیضه در اثر تیمار با ملاتونین دچار تخریب شده است ولی مصرف فروکتوز تغییری در آن ایجاد نکرده است.

نتیجه گیری: دریافت ملاتونین می تواند تغییرات در پروفایل لیپید و افزایش پراکسیداسیون لیپید ناشی از رژیم با مقادیر فروکتوز بالا جلوگیری می کند.

واژه های کلیدی: فروکتوز، ملاتونین، تری گلیسرید، پراکسیداسیون لیپید، رت

## فصل اول

### کلیات

هزاره جدید شاهد یک همه گیری (اپیدمی) مدرن غیرمنتظره ای به نام «سندرم متابولیک» است که پیامدهای وحشتناک آن سلامتی تمامی انسانها را در سراسر جهان به مخاطره افکنده است. (۱) سندرم متابولیک نشانگر افزایش شیوع بیماری دیابت نوع ۲ (بیماری قند) همراه با چاقی مفرط است. این سندرم به دنبال تغییر در عواملی مانند عادات و رفتار بشری، نوع تغذیه و شیوه زندگی کم تحرک به وجود می آید. (۴) میزان شیوع چاقی و بیماری دیابت نوع دو در امریکا (۲) و کشورهای در حال توسعه مانند چین (۵) و هند (۶) به میزان قابل ملاحظه ای همه گیر شده است. از سال ۱۹۳۵ تا ۱۹۹۰، میزان شیوع دیابت نوع ۲ تا حد ۷۶۵٪ سیر صعودی داشته است. (۷) در سطح جهانی پیش بینی میشود که این رقم ۴۶٪ ارتقاء یابد (از ۱۵۰ میلیون مورد در سال ۲۰۰۰ به ۲۲۱ میلیون در سال ۲۰۱۲). (۸). سندرم متابولیک که شامل: چاقی، مقاومت انسولین، افزایش چربی در خون و... می باشند در ۵۰-۲۵٪ جمعیت ایالات متحده دیده می شود. (۳) به دلیل اینکه سندرم متابولیک قویا باعث ابتلاء زودرس به بیماریهای قلبی عروقی و مرگ و میر زودهنگام میشود، آگاه سازی مردم در مورد این اختلال و به دنبال آن افزایش مراقبتهای بالینی که منجر به پیشگیری از این اختلال می گردد به طور گسترده ای مورد توجه گرفته است. پیروی کردن از الگوها و فرهنگ تغذیه و رژیمهای غذایی غربی که عمدتاً از عوامل اصلی افزایش میزان چاقی هستند، از عوامل اصلی افزایش شیوع مقاومت به انسولین در جامعه است. (۴) مقاومت به انسولین اغلب با مواد مغذی (ریزمغذیها) موجود در رژیم غذایی ارتباط دارد. تغذیه عامل اساسی قابل کنترلی است که می تواند مستقیماً بر سلامتی فرد تأثیر بگذارد. بنابر این توجه اصلی مصرف کنندگان و تولید کنندگان غذاهای آماده بایستی بر پیشگیری بیماری از طریق

تغذیه و کنترل وزن متمرکز گردد. رژیمهای غذایی که دسترسی به غذاهای پر کالری را بالا میبرند - به طور حتم در همه گیری سندرم متابولیک نقش مهمی ایفا می کنند. در گذشته نه چندان دور پزشکان و دانشمندان عامل تعیین کننده ی افزایش چربی بدن (چاقی) را انرژی دریافتی از چربی در رژیم غذایی می دانستند. لذا بازار بزرگی برای محبوبیت و ترویج رژیمهای کم چرب به وجود آمده است. جالب اینکه، کاهش چربی مصرفی در رژیم غذایی رابطه ی مستقیمی با کاهش چاقی مفرط نداشته و در حقیقت روند یا گرایش متضادی را نیز پدید آورده است. مطمئناً رژیم های غذایی حاوی مقدار زیاد چربی های اشباع تا حدی باعث افزایش وزن، مقاومت به انسولین و بالا رفتن چربی خون در انسان و حیوان میشوند، ولی مطالعات نشان داده که تأکید بر کاهش چربی، اهمیت قابل توجهی در رابطه با همه گیری چاقی ندارد. (۶)

مهمتر اینکه، به نظر می رسد به جای پرداخت بیشتر به علل و عوامل ایجاد کننده سندرم متابولیک، تمرکز یک جانبه بر چربی رژیم غذایی فقط باعث سردرگمی گشته است. بنابراین اگر در این اختلالات متابولیکی، چربی، متهم نیست پس چه عاملی مقصر است؟ مدارک زیادی به روشنی نشان میدهند که بالا رفتن مصرف کربوهیدراتها بویژه قندهای تصفیه شده ای که فروکتوز بالایی دارند، می تواند حداقل یکی از عوامل بسیار مهم دخیل در این سندرم باشد (۸)

در چند دهه گذشته، تغییری مهم ولی نه چندان با ارزش در رژیم غذایی صورت گرفته و آن افزایش قابل توجه مصرف فروکتوز است. مدارک به دست آمده از مطالعات اخیر همه گیرشناسی و بیوشیمیایی صریحاً پیشنهاد میکند که دریافت فروکتوز به مقدار زیاد، ممکن است یکی از عوامل ایجاد کننده سندرم متابولیک باشد. تحقیقات اخیر بر روی کربوهیدرات ها گویای اینست که دریافت زیاد کربوهیدرات های تصفیه شده، ممکن است خطر ابتلا به مقاومت به انسولین را افزایش دهد. به علاوه، مطالعه بر روی حیوانات نشان داده است که مصرف رژیم های غذایی خاص با فروکتوز بالا منجر به اختلالات متابولیکی در حیوان شده که نتیجه ی آن افزایش وزن، بالا رفتن چربی و پرفشاری خون بوده است. مصرف فروکتوز در سطح جهان رو به افزایش است. در حدود ۹٪ از کل انرژی دریافتی روزانه در ایالات متحده از فروکتوز تامین میشود. یک سوم از این فروکتوز از میوه ها، سبزیجات، عسل و منابع طبیعی دیگر و دو سوم بقیه از نوشیدنی ها، شربت ها، نوشیدنی های حاوی قطعات میوه، شیرین کننده های مورد استفاده در محصولات قنادی و نانوائی، مربا ها، ژله ها و ... تا مین میشود. (۱۰) شربت ذرت با فروکتوز بالا (HFCS) که از ایزومریزاسیون آنزیمی دکستروز به فروکتوز به دست می آید و تا ۹۰٪ میتواند حاوی فروکتوز باشد (معمولاً حاوی ۵۵٪ فروکتوز است). امروزه به صورت صنعتی تهیه میشود و به دلیل

ارزان و سهل الوصول بودن روز به روز بيشتر مصرف ميشود. استفاده از اين محصول به اضافه مصرف روزمره وروتين ساكاروز (قند معمولي) باعث افزايش ۲۶-۳۰ درصدی در دريافت فروکتوز شده است. (۱۱)

### جذب فروکتوز:

فروکتوز در روده باريک و از طريق ليه راسي سلول های اپیتلیال روده جذب و وارد جريان پورت ميشود. در انسان ظرفيت برای جذب فروکتوز به طور قطع اثبات نشده است. مطالعات اوليه با استفاده از پرفيژن روده ای نشان داده است که فروکتوز با سرعت بيشتری از آنچه که قبلا برای انتشار غير فعال تصور ميشد عبور ميکند. هولدورس و داوسن (۸۸) سرعت جذب فروکتوز در يک قطعه از روده جدا شده انسان را اندازه گيري کرده و آنرا به کل روده تعميم داده و عدد ۴۸۰۰ گرم در روز را بدست آوردند. در حال حاضر شواهدی مبنی بر انتقال فعال فروکتوز در روده انسان وجود ندارد و به طور کلی پذيرفته شده است که فروکتوز از خلال موکوس توسط انتشار تسهيل شده عبور ميکند. (۱۲)

### ورود فروکتوز به کبد:

کبد مهمترين ارگان متابوليته کننده فروکتوز است. فروکتوز توسط ترانسپورتر GLUT 5 و GLUT2 و بدون دخالت انسولين از جريان پورت جذب ميشود. (۱۳)

### متابوليسم فروکتوز:

فروکتوز جذب شده در کبد توسط آنزيم فروکتوکيناز (کتوهگزوکيناز KHK) و با مصرف ATP فسفريله و تبديل به فروکتوز-۱-فسفات می شود. افزايش مقدار فروکتوز در رژيم غذایی انسان ورت موجب افزايش اين آنزيم در کبد می شود. فروکتوز ۱- فسفات توسط آلدولاز B به گليسر آلدهيد و دی هيدروکسی استن فسفات تبديل می شود که هر دو ميتوانند به گليسر آلدهيد ۳- فسفات تبديل شوند، بنابراین ملکول فروکتوز به دو ملکول تريوز فسفات تبديل می شود. محصولات متابوليسم فروکتوز در کبد شامل گلوکز، گليکوژن، لاکتات و پيرووات است. (۱۲) (شکل ۱-۱)

محصولات حاصل ۳ مسير احتمالی را طی می کند:

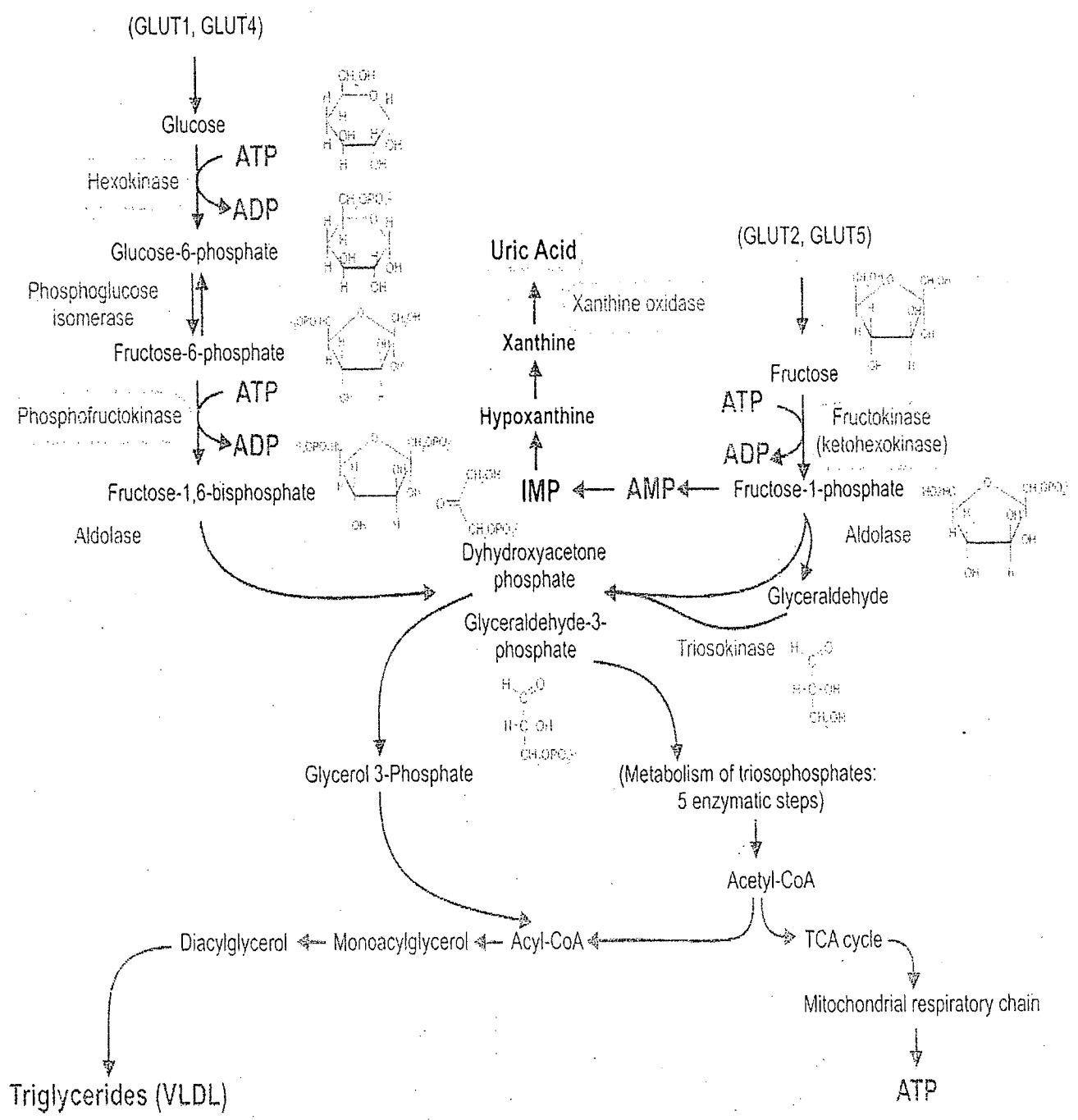
۱- دی هيدروکسی استن فسفات می تواند به گليسر آلدهيد فسفات ايزومريزه شود و از مسير گليکوليتيک به پيرووات تبديل شده که تحت شرايط بی هوازی به اسيد لاکتيک و در شرايط هوازی وارد چرخه اسيد سيتريك شده و توليد استيل کوآنزيم آ کند که از طريق زنجيره تنفسي يا برای سنتز اسيد های چرب استفاده شود.

۲- دی هیدروکسی استن فسفات در تولید گلیسرول (توسط الکل دهیدروژناز یا آلدوز ردوکتاز) شرکت کند و برای سنتز تری اسیل گلیسرول ها، فسفولیپید ها، و دیگر لیپید ها استفاده شود.

۳- دی هیدروکسی استن فسفات ممکن است با گلیسر آلدئید ۳- فسفات ترکیب شده (توسط آلدولاز) و ایجاد فروکتوز

۱ و ۶ دی فسفات کند و سرانجام از مسیر گلوکونوژنز تولید گلوکز و یا تولید گلیکوژن (فرم ذخیره ای کربوهیدرات ها) نماید

(۱۲).



شکل ۱-۱ مسیر متابولیسم فروکتوز در کبد

## تفاوت در متابولیسم فروکتوز و گلوکز:

متابولیسم فروکتوز به واسطه تفاوت در ترانسپورترها و سه آنزیم موجود در مسیر متابولیسمی با گلوکز متفاوت است. یک آنزیم کلیدی فروکتوکیناز است، که برای فسفریله کردن فروکتوز از ATP استفاده میکند. علی‌رغم آنزیمهای دخیل در متابولیسم گلوکز (گلوکوکیناز و فسفوفروکتوکیناز) در این مسیر، فسفریله شدن توسط فرآورددهای پایین دست کنترل نمی‌شود یعنی از فسفریلاسیون بیش از حد ممانعت نمی‌شود و فروکتوکیناز تمام فروکتوز موجود را سریعاً فسفریله کرده و موجب تخلیه سلول از ATP می‌شود. عمل تخلیه سلول از ATP باعث ایجاد یک اثر مشابه با ایسکمی و توقف موقت در سنتز پروتئین و تولید پروتئینهای التهابی و استرس اکسیداتیو می‌شود. (۱۴)

## تبدیل فروکتوز به گلوکز

ساکارز در اثر هیدرولیز به دو منوساکارید گلوکز و فروکتوز شکسته می‌شود. فروکتوز پس از جذب در روده به کبد منتقل شده و در آنجا طی چند واکنش به دو ترکیب دی‌هیدروکسی استن فسفات و گلیسرالدهید تبدیل می‌شود. این مسیر می‌تواند ادامه یافته و وارد مسیر گلیکولیز شود یا این که این دو ماده توسط آنزیم فروکتوز ۱ و ۶ دی فسفات آلدولاز به فروکتوز ۱ و ۶ دی فسفات تبدیل شده و وارد مسیر گلوکونئوزن شوند. نقص آنزیم فروکتوکیناز سبب بروز بیماری فروکتوزوری اصلی و نقص در آنزیم فروکتوز ۱- فسفات آلدولاز سبب ایجاد بیماری عدم تحمل ارثی فروکتوز می‌شود. (۱۲)

## ترشح انسولین:

فروکتوز برخلاف گلوکز باعث ترشح انسولین نمی‌شود زیرا سلول های  $\beta$  پانکراس دارای تعداد بسیار محدودی از ترانسپورتر فروکتوز (GLUT 5) هستند در نتیجه ورود فروکتوز به بدن پاسخ انسولینی ندارد. (۱۴)

## پاسخ انسولینی و تحمل گلوکز:

به خاطر پاسخ انسولینی بسیار کم فروکتوز در مقایسه با سایر قندها قبلاً پیشنهاد می‌شد که از فروکتوز به عنوان جایگزین ساکارز یا گلوکز برای دیابتی ها استفاده شود. در بیماران دارای دیابت نوع I که انسولین تولید نمی‌کنند گلوکز نمی‌تواند



وارد سلول ها شود و در خون تجمع پیدا می کند . در بیماران دیابتی نوع ۲ نیز علی رغم تولید انسولین به علت ناکافی بودن تعداد رسپتور ها افزایش میزان گلوکز در خون مسئول آسیب های ثانویه از جمله آسیب های عروقی ، کوری ، و عفونت های درمان ناپذیر است که اغلب در دیابتی ها دیده میشود ، از آنجاییکه کنترل قند خون یک عامل اولیه و بسیار مهم برای جلوگیری از عوارض دراز مدت و ثانویه دیابت است در گذشته تصور میشد که فروکتوز برای بیماران دیابتی ضرری ندارد. (۱۵)

### فروکتوز و لیپیدهای پلاسما :

اگر چه فروکتوز ممکن است در کنترل گلوکز در افراد دیابتی نوع I سودمند باشد ، شواهدی از اثرات سوء فروکتوز بر لیپیدهای پلاسمایی وجود دارد. در مطالعات انسانی و حیوانی گزارش شده است که بعد از مصرف فروکتوز مقادیر تری گلیسرید در مقایسه با سایر قندها افزایش داشته است. (۱۶) فروکتوز مسیر سنتز چربی را به گلوکونوشونز ترجیح میدهد و در نتیجه سنتز کبدی گلیسرول و اسید چرب در اثر مصرف فروکتوز ۱/۴ الی ۱۸/۹ مرتبه بیشتر از مصرف گلوکز است. در مطالعات نشان داده شده که رژیم طولانی مدت فروکتوز باعث افزایش فعالیت آنزیمهای لیپوژنیک کبد میشود. افزایش سنتز لیپیدها باعث افزایش سطوح در جریان VLDL و تری گلیسرید میشود . در مطالعات انسانی از ۳۳ مورد مطالعه در ۲۶ مورد افزایش تری گلیسرید بعد از مصرف فروکتوز مشاهده شده است. (۱۶)

زنان بعد از یائسگی ، مردان مبتلا به هایپرانسولینمی و افراد دارای دیابت ، نسبت به افراد دیگر شانس بیشتری برای ابتلا به هایپر تریگلیسریدمی دارند. همچنین سایر اجزاء رژیم غذایی مانند مقدار و نوع چربی و فیبر ممکن است در این مورد موثر باشد. (۱۶)

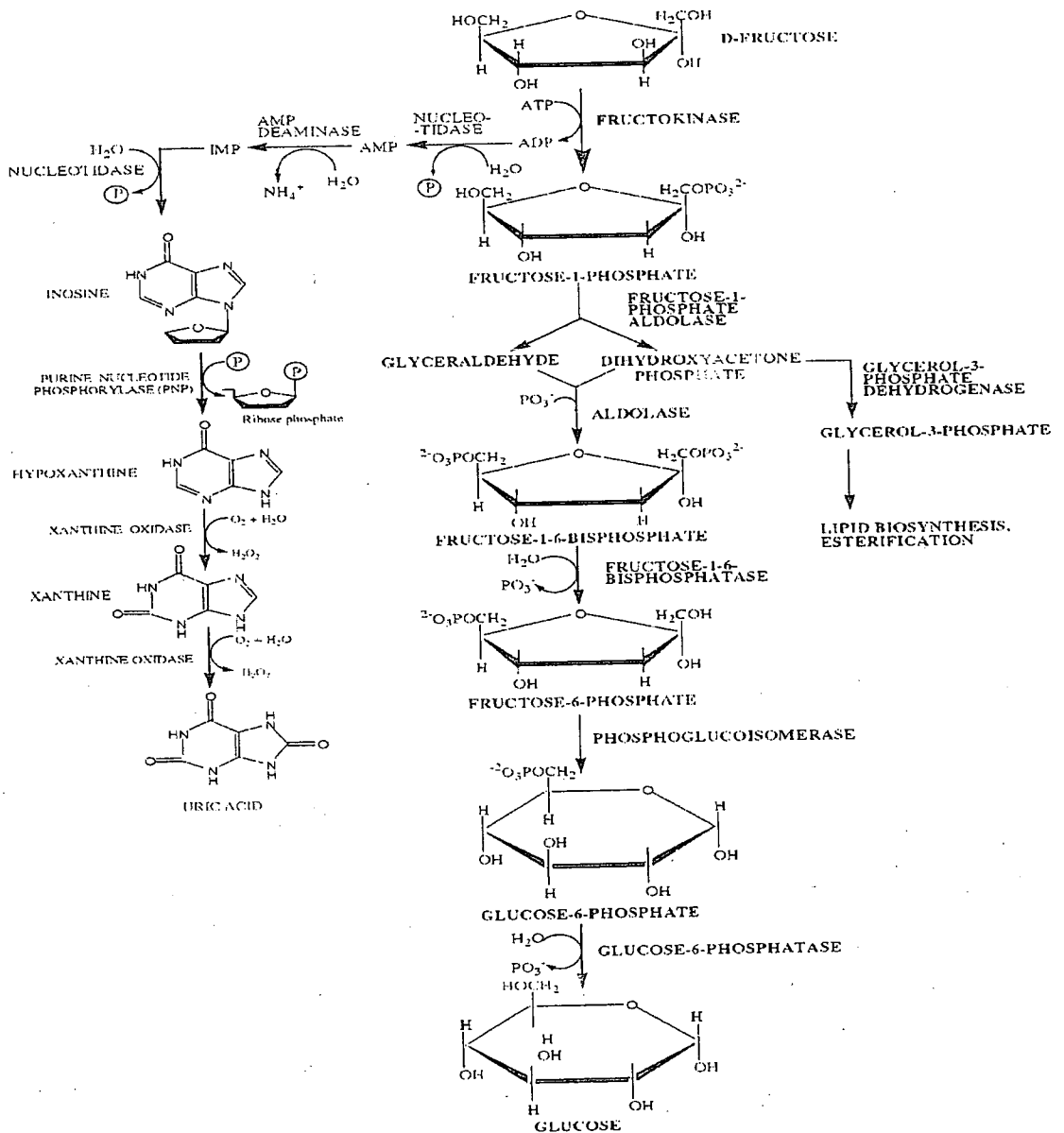
### فروکتوز و کلسترول :

اگر چه اثرات رژیم حاوی فروکتوز روی تری گلیسرید پلاسما اغلب ثابت و استوار است ولی در مورد کلسترول این مساله صدق نمیکند. تنها ۲ مورد از ۱۴ مطالعه حیوانی انجام شده افزایش کلسترول را گزارش کرده اند. در ۳۰ مورد مطالعه انسانی تنها در ۲ مورد افزایش کلسترول دیده میشود . بنابر این اثر غالب فروکتوز بر روی تری گلیسرید مورد توجه است. (۱۶)

## فروکتوز و اسید اوریک:

فروکتوز تنها قندی است که باعث افزایش سنتز اسید اوریک میشود و این به علت اثر ثانویه فسفریله شدن فروکتوز توسط فروکتوکیناز است که با استفاده از ATP به عنوان دهنده گروه فسفات باعث تخلیه کبد از ATP شده و با تولید AMP و

تحریک مسیر گزانتین و هیپوگزانتین موجب تجزیه نوکلئوتیدها و تولید اسید اوریک می شود. (۱۷)



شکل ۱-۲. تجزیه نوکلئوتیدها و تولید اسید اوریک در اثر متابولیسم فروکتوز.

## فروکتوز و عناصر معدنی :

مصرف فروکتوز باعث اختلال در هومئوستاز عناصر معدنی ضروری می شود. در انسان و حیوانات آزمایشگاهی افزایش جذب آهن در اثر مصرف فروکتوز مشاهده شده است. دریافت فروکتوز باعث کاهش فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز مس می شود و غلظت مس پلاسما و کبد را کاهش میدهد. مصرف فروکتوز باعث فعال شدن مسیر سوربیتول می شود و سوربیتول (الکل داخلی) دارای قابلیت شلاته کردن مس و غیر قابل دسترس کردن آن برای مصرف است. کاهش مس همراه با افزایش آهن کبدی است که باعث تولید ROS در کبد می شود. (Reactive Oxigene Species) همراه شدن بار اضافی آهن در کبد، کمبود مس، و کاهش فعالیت SOD و GPx در اثر دریافت فروکتوز مسئول تولید رادیکالهای آزاد است. همچنین بعضی یونهای فلزی مانند مس، روی، وانادیم، نیکل و کرومیم فعالیت شبه انسولینی دارند و حضور آنها باعث تحریک اتصال انسولین، اکسیداسیون گلوکز و سنتز گلیکوژن است و کمبود آنها ممکن است مسئول عملکرد نامتعادل انسولین باشد. (۱۸)

## فروکتوز و فرآورده های نهایی گلیکولیزاسیون پیشرفته : ( AGE )

فروکتوز به عنوان یک گلیکوزیله کننده فعال نقش مهمی در پاتوژنز ناهنجاریهای مشتق از AGE بازی می کند، زیرا توانایی ایجاد AGE بیشتری نسبت به گلوکز دارد. همانطور که در مورد گلوکز نیز صادق است، به منظور احیاء گروه کربنیل فروکتوز بین گروههای آمینو مولکولهای بیولوژیکی و گروه کربنیل یک واکنش غیر آنزیمی اتفاق می افتد که یک طرفه و غیر قابل برگشت است و محصولات نهایی، فرآورده های نهایی گلیکولیزاسیون نام دارند. ( Advavced Glycosylation )  
(End product)

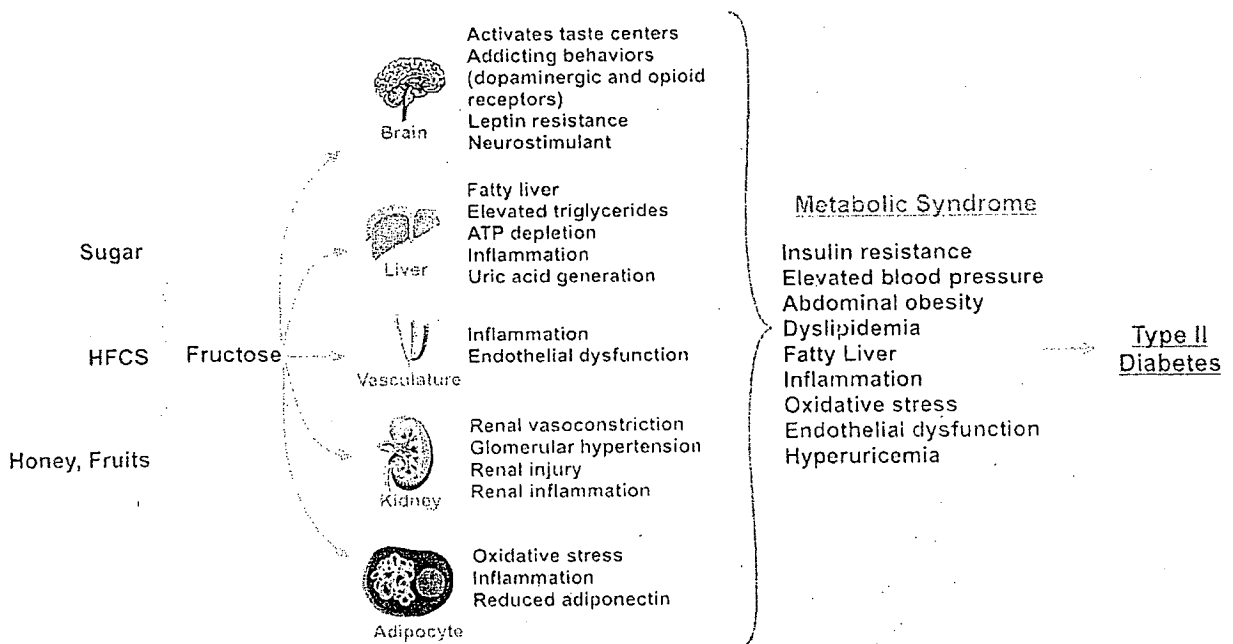
تشکیل این مواد و پیوند های عرضی حاصل از این مواد در کلاژن دیواره عروق خونی در دیابتی ها و طی تیمار با فروکتوز افزایش یافته و موجب سفتی و سختی دیواره شریانیچه ها می شود. (۱۹)

## فروکتوز و پیری :

استفاده طولانی مدت از فروکتوز روند پیری را تسریع می کند. این امر توسط ایجاد تغییرات در مارکر های مختلف مرتبط با سن که یکی از آنها کلآزن است ایجاد می شود. کلآزن در همه جا وجود دارد و در حدود ۳۰٪ پروتئین های بدن را تشکیل میدهد، به طور عمده در ماتریکس خارج سلولی قرار دارد و به علت نیمه عمر طولانی میتوان اثرات تجمعی مربوط به افزایش سن را در آن مشاهده کرد. گلیکوزیله شدن می تواند عملکردهای فیزیولوژیک کلآزن را هم از نظر مکانیکی و هم از نظر بیوشیمیایی تغییر دهد. اثرات گوناگون گلیکوزیله شدن بر روی کلآزن نقش مهم و اساسی در پاتوژنز روندهای پیری و همینطور عوارض دراز مدت و ثانویه دیابت ایفا می کند. (۲۰)

## ارتباط فروکتوز و سندرم متابولیک:

فروکتوز میتواند در حیوانات سندرم متابولیک ایجاد نماید. (۸۳) با شروع مطالعات از دهه ۵۰ میلادی روشن شده بود که رژیم حاوی ساکارز به سرعت علائم سندرم متابولیک (هایپرتریگلیسریدمیا، هایپراورسمیا و هایپرانسولینمیا) را در رت ایجاد می کند. بعدها مشخص شد که این تغییرات متابولیک به دلیل محتوای فروکتوزی آن است. علاوه بر اینها، فروکتوز در کاهش HDL، افزایش وزن، افزایش فشار خون، ایجاد استرس اکسیداتیو، فعال کردن سیستم رنین - آنژیوتانسین و ایجاد کبد چرب دخیل است. (۲۱ و ۲۲)



شکل ۱-۳. فروکتوز و سندرم متابولیک.