

Glukoz, Fruktoz, Nişasta Bazlı Şekerler ile Beslenmiş Ratlarda Na⁺/K⁺ ATPaz (E.C.3.1.6.37) aktivitesi, GLUT ve Adipositokinlerin Araştırılması

Investigation of Adipocytokines, Activity of GLUT and Na⁺/K⁺-ATPase (E.C.3.1.6.37) In Rats Fed Glucose, Fructose, Starch-Based Sugars

Rumeysa Aksoy, Mehmet Gürbilek, Çiğdem Damla Çetinkaya*, Cemile Topcu

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya/Türkiye

ÖZET

Amaç: Obezite ve diyabet bütün dünyada ciddi bir artış göstermektedir. Fruktoz, glukoz ve nişasta bazlı şeker içeren gıdaların alımı metabolik sendrom için potansiyel bir risk oluşturmaktadır. Yüksek fruktozlu mısır şurubu'nun (HFCS) önemli etkisi obezite ve diyabetir. Biz çalışmamızda; glukoz, fruktoz ve nişasta bazlı şekerlerle beslenen ratlarda, Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesi ile glukoz transporter (GLUT) 2, resistin, adiponektin ve diğer biyokimyasal belirteçleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma ratlar üzerinde gerçekleştirildi ve 3 grup oluşturuldu. Kontrol grubuna normal diyet (%70 karbonhidrat, %20 protein ve %10 yağ), ikinci gruba yüksek fruktoz içerikli diyet [%70 karbonhidrat (%87 fruktoz ve %13 mısır nişastası), %20 protein ve %10 yağ] ve son gruba yüksek sükröz içerikli diyet [%70 karbonhidrat (%87 sukroz ve %13 mısır nişastası), %20 protein ve %10 yağ] yemi verilerek beslenmeleri sağlandı. Ratlar 8 hafta boyunca beslendi ve bu süreçte kilo takibi yapıldı. Deney sonunda alınan kanlarda HbA1c, Glukoz, Adiponektin, Resistin düzeyleri belirlendi. Karaciğer dokusunda GLUT2 düzeyleri ile Na⁺/K⁺-ATPaz enzim aktivitesi değerlendirildi.

Bulgular: Ratlarda hem sükröz hem de HFCS ile beslenme sonucunda anlamlı kilo artışı gözlenmiş (p<0.05); HbA1c, Glukoz, Resistin, GLUT2 düzeylerinde kontrol grubuna göre değişme gözlenmezken (p>0.05), adiponektinde anlamlı artış olmuştur (p<0.001). Fruktozdan zengin beslenme ile karaciğer Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesi değerlerinde anlamlı azalma olmuştur (p<0.05).

Sonuç: Fruktozla zengin beslenmenin obezite için önemli bir risk faktörü olduğu ve Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesindeki değişimlere aracılık ettiği sonucuna vardık. Adipositlerden salgılanan inflamasyon ve insülin rezistansı ile ilişkili adiponektin iki aylık HFCS ve sükröz ile beslenme sonucunda anlamlı düzeyde artmıştır ancak uzun süreli fruktoz ile beslenmede adipositokinlerin araştırılması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Adiponektin, fruktoz, glukoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu, Na⁺/K⁺-ATPaz, resistin

ABSTRACT

Objective: All over the world, shows a significant increase in obesity and diabetes. Intake of foods that contain fructose, glucose and starch-based sugar is a potential risk for metabolic syndrome. Obesity and diabetes are important effects of high fructose corn syrup (HFCS). We aimed to research, activity of Na⁺/K⁺-ATPase in addition to glucose transporter (GLUT) 2, resistin, adiponectin and other biochemical markers in rats fed glucose, fructose and starch-based sugars.

Materials and Methods: Study was performed on rats and 3 groups were included in the study. Rats were fed with chows that were given either normal diet for control group (70% carbohydrate, 20% protein and 10% fat), high fructose (70% carbohydrate (87% fructose and 13% starch), 20% protein and 10% fat), or high sucrose (70% carbohydrate (87% sucrose and 13% starch), 20% protein and 10% fat). Rats were fed with chows for 8 weeks. In this process, the weight of the rats were followed. At the end of the experiment, blood is taken in all groups. Level of HbA1c, glucose, resistin and adiponectin were studied. GLUT2 and Na⁺/K⁺-ATPase activity were studied in the liver tissue.

Results: A significant increase in adiponectin levels were determined in rats fed both HFCS and sucrose (p<0.001). A significant decrease in level of Na⁺/K⁺-ATPase activity were determined in rats fed both HFCS and sucrose (p<0.001). There was no significant difference level of HbA1c, glucose, resistin and GLUT2 in rats fed sucrose or HFCS (p>0.05).

Conclusions: Fructose-rich diet has an effect on changes in the ATPase activity and is a major risk factor for obesity.

Key Words: Adiponectin, fructose, glucose, High-Fructose Corn Syrup, Na⁺/K⁺-ATPase, resistin

Giriş

Fruktoz, yapısal olarak glukoz ile aynı kimyasal formüle sahip ancak glukozda birinci karbondaki aldehid grubu yerine ikinci karbonunda keton grubu bulunduran bir monosakkarittir. Sakkaroz veya diğer adlarıyla sükroz veya çay şekeri, bir glukoz ile bir fruktoz molekülünün bir araya gelmesiyle meydana gelen bir disakkarittir (1).

Nişasta Bazlı Şeker (NBS), mısırdan elde edilen nişasta hidrolizatının içerdiği glukozun, enzimler yardımıyla değişen oranlarda fruktoza çevrildiği bir üründür. En yaygın kullanılan formlarının NBS-55 (%55 fruktoz, %41 glukoz, %4 glukoz polimerleri) ve NBS-42 (%42 fruktoz, %53 glukoz, %5 glukoz polimerleri) olduğu bilinmektedir (1).

Yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketimi günümüzde artmıştır. Fruktoz lezzeti artırdığı ve doyma hissini geciktirdiği için aşırı gıda tüketimi ile birlikte sağlık risklerini ortaya çıkarmaktadır (2).

Fruktozun sindirimi, absorpsiyonu ve metabolizması glukozdan farklıdır. Fruktoz, glukoz transporter (GLUT) 5 ile bağırsaklardan absorbe edilmekte ve daha sonra GLUT2 aracılığı ile kan damarlarına difüze olmaktadır. Glukozun aksine, bağırsaklardan fruktozun absorpsiyonu ATP hidrolizini gerektirmez ve sodyum absorpsiyonundan bağımsızdır. Bu da karaciğer tarafından aşırı fruktoz alımı ile sonuçlanmaktadır (3).

Na⁺/K⁺-ATPaz elektrokimyasal gradyanı düzenlemeye yardımcı integral zar proteinlerinden birisidir. Plazma zarı boyunca meydana gelen hayati reaksiyonlar için önemli olan dinlenme potansiyelini sağlar ve birçok hücre mekanizma üzerinde etkilidir. Na⁺/K⁺-ATPaz, üç sodyum iyonunu hücre dışına pompalarken, iki potasyum iyonunu hücre içine pompalar. Hücre hacminin sürdürülmesinde büyük önemi olan Na⁺/K⁺-ATPaz, osmotik basınçtan dolayı hücrenin şişme ve parçalanmasını da önler (4).

Diabetes mellitus (DM) hastalarında Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesinin düştüğü bildirilmiştir. Ancak sağlıklı kişilerde hipergliseminin etkisi buna zıttır. Çünkü verilen glukoz sağlıklı kişilerde hiperinsülinemiye yol açar. İnsülinin ise bu enzim aktivitesi üzerine stimülatör etkisi olduğu bilinmektedir (5).

Adipositler periferik insülin duyarlılığına katkıda bulunabilecek çok sayıda hormonal mediatör salgılar. Resistin yağ hücresinde bol miktarda bulunan bir hormon olup obezitede düzeyleri artan ve glukoz homeostazında insülinin etkisine zıt etkiler oluşturan bir polipeptit moleküldür (6).

Adiponektin, sadece yağ dokusunda sentez edilip salınan bir sitokin olmasından ve iyi tanımlanmış

antiaterojenik, antienflamatuar ve insülin duyarlılığını arttırıcı etkilerinden dolayı yağ dokusunun en önemli adipositokindir. Bu ise adiponektin konsantrasyonu, yapılan prospektif ve karşılaştırmalı çalışmalarda birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Obezite, hipertansiyon, DM ve hiperlipidemide seviyelerinin azaldığı saptanmıştır (7).

Biz çalışmamızda; yüksek fruktozlu mısır şurubunun ve aşırı fruktoz tüketiminin, metabolik etkilerini; doku Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesi, GLUT düzeyleri ile resistin, adiponektin ve diğer biyokimyasal belirteçlerin kan düzeylerini ölçmek suretiyle belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu deneysel çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (NEÜDAM) gerçekleştirildi. Etik kurulu onayı (14.12.2011 tarihli ve 2011-135 sayılı) alınarak başlatılan çalışmada deney hayvanları NEÜDAM'den temin edildi.

Çalışmada 11 haftalık, ağırlıkları ortalama 250-300 gr olan 30 adet Wistar-Albino dişi rat kullanıldı. Deney süresince sıçanların su ve şeker şurupları içeren yemlere sınırsız erişimine izin verildi.

Ratlar üç gruba ayrıldı:

Kontrol grubu: Normal yem + su ile beslenen grup [%70 glukoz, %20 protein, %10 yağ] (n=10)

Yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS) grubu: Normal yem + HFCS çözeltisi ile beslenen grup [%70 karbonhidrat (%87 fruktoz, %13 mısır nişastası), %20 protein, %10 yağ] (n=10)

Sükroz grubu: Normal yem + yüksek sükroz ile beslenen grup [%70 karbonhidrat (%87 sükroz, %13 mısır nişastası), %20 protein, %10 yağ] (n=10)

Çalışmada sıçanlar tekli kafeslere yerleştirildi. Kontrol grubu dışında, HFCS ve sükroz aynı kaloriyi sağlayacak şekilde içme suyuyla karıştırılıp ratlara verildi. Çözeltiler %20 konsantrasyonda iki günde bir hazırlanıp buzdolabında muhafaza edildi.

Ratların iki aylık beslenme sürecinde vücut ağırlıkları haftalık ölçüldü. Çalışma sonunda ratlar intraperitoneal 50 mg/kg dozdaki ketamin ile uyutuldu. Anestezi altında intrakardiyak 3-4 ml kan örneği alınıp, Etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA) ve jelli biyokimya tüpüne konuldu. Biyokimya tüpüne alınan kan numuneleri oda ısısında pıhtılaştıktan sonra 3000g'de 10 dakika santrifüj edildi ve serum örneği elde edildi. Serum örnekleri analiz edilinceye kadar -20 °C'de

saklandı. Adiponektin, resistin ve glukoz ölçümü serum numunelerinden; HbA1c ölçümü EDTA'lı tam kandan yapıldı. Sakrifiye edilen ratlardan alınan karaciğer dokusu Na⁺/K⁺-ATPaz enzim aktivitesi ve GLUT2 ölçümleri yapıncaya kadar -80°C'de saklandı. Adiponektin, resistin, GLUT2 düzeyleri ve Na⁺/K⁺-ATPaz enzim aktivitesi ölçümü NEÜ Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalında gerçekleştirildi.

Adiponektin ve Resistin Ölçümü

Serum adiponektin ve resistin düzeyleri Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile belirlendi. Serum adiponektin ölçümü EMA2500-1 AssayMax rat Adiponektin ELISA kiti ile ölçüldü, sonuç birimleri ng/mL olarak verildi. Rat resistin ELISA kiti (E0847r, EIAab R&D sistemleri) kullanılarak resistin düzeyleri ng/mL şeklinde rapor edildi.

Karaciğer Dokusu Na⁺/K⁺-ATPaz Enzim Aktivitesi Tayini

Na⁺/K⁺-ATPaz enzim aktivitesi ölçümü, Harik ve ark. (8) metoduna göre yapıldı. 1 gr doku üzerine 0.32 M sukroz ve 0.5 mM EDTA içeren 5 ml. Tris-HCl tamponu (pH=7.4,10 mM) ilave edilip homojenize edildi. Homojenat 3000 rpm de 10 dk. santrifüj edildi. (+4°C'de) Oluşan süpernatant alınıp, 11000 rpm de 90 dk. +4°C'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatant atıldı. Oluşan pellete 1 ml Tris-HCl tamponu ile muamele edildi. Bu numuneden 200 µl alındı ve üzerine 800 µl medium (100 mM NaCl, 5 mM KCl, 6 mM MgCl₂, 0.1 mM EDTA ve 3 mM Na₂ATP) eklendi. İnkübasyon sonrası %10 luk Sodyum Dodesil Sülfat'dan 50 µl ilave edilip reaksiyon durduruldu. Bulanıklığı gidermek için 5500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen bu karışımdan Beckman Coulter Synchron LX marka otoanalizörde Beckman marka inorganik fosfor ve

mikroprotein ticari kitleri kullanılarak inorganik fosfor ve mikroprotein ölçümü yapıldı. Sonuç $\mu\text{molP}_i \cdot \text{mg.prt}^{-1} \cdot 10\text{dk}^{-1}$ olarak hesaplandı.

Karaciğer Dokusunda GLUT 2 Tayini

-80°C'de saklanmış karaciğer numuneleri fosfat tamponu (pH=7.38; 0,1 M) ile mekanik homojenizatör kullanılarak homojenize edildi. Homojenat 5000 rpm'de 5 dk. Santrifüj edildi. Süpernatant alındı ve GLUT2 (ng/mL); rat facilitated glucose transporter member 2, SLC2A2 ticari ELISA kiti (E9059r, EIAab R&D sistemleri) kullanılarak üretici firmaların önerilerine göre çalışıldı.

Çalışmamızdaki tüm verilerin istatistiksel analizinde SPSS for Windows Version 16.0 programı kullanıldı. Gruplar arasındaki farkın önemli olup olmadığını tesbit etmek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi ve Post Hoc testlerden TUKEY HSD testi yapılmıştır. Gruplar arası anlamlılığı belirlemek için grupların ikişerli karşılaştırılmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı. GLUT2 ve Na⁺/K⁺-ATPaz parametreleri için Brown Forsythe ANOVA testi ve Post Hoc Games Howell testi yapılmıştır. Sonuçlar, Ortalama \pm Standart Sapma (Mean \pm SD) şeklinde ifade edilmiştir.

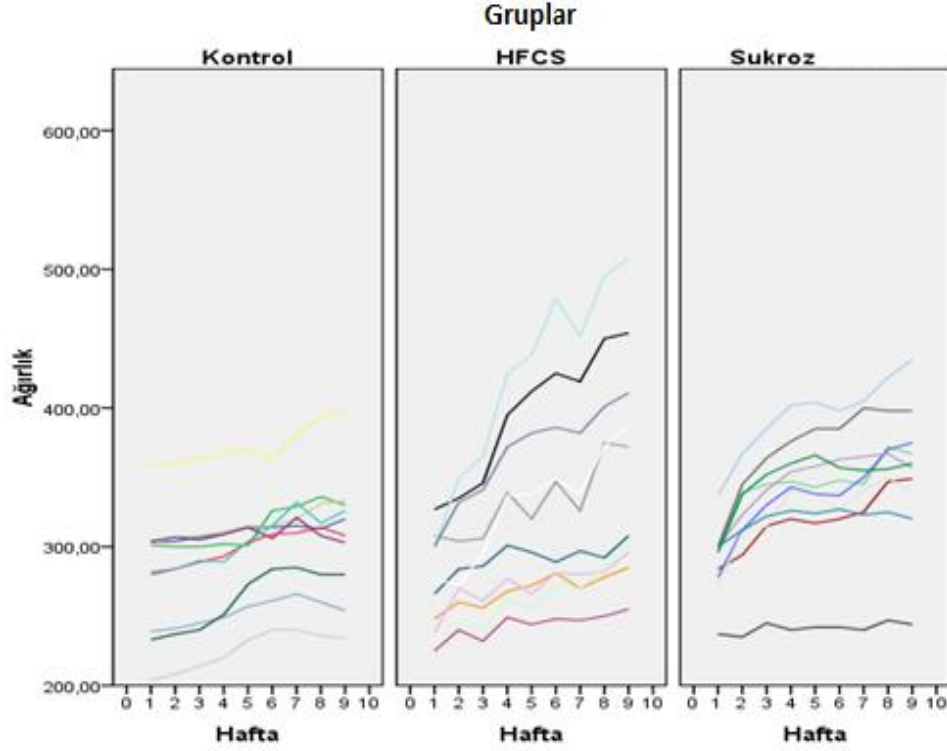
Bulgular

Deney hayvanlarının 8 hafta boyunca kilo değişimleri mixed modellemesi kullanılarak incelendiğinde, HFCS ve sukroz grubu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksekti (p<0.05) (Şekil 1) (Tablo 1).

Kontrol, HFCS ve sukroz grupları HbA1c değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05) (Tablo 2) (Şekil 2).

Tablo 1. Ratların gruplara göre ağırlık (Mean (gr) \pm Standart sapma (SD)) değişimleri

	Başlangıç	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta
	Mean(gr) \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD
Kontrol	280 \pm 44	283 \pm 43	286 \pm 42	290 \pm 41	298 \pm 37
HFCS	270 \pm 37	289 \pm 38	292 \pm 46	322 \pm 60	322 \pm 68
Sükroz	290 \pm 25	317 \pm 35	331 \pm 37	340 \pm 42	341 \pm 44
	5. Hafta	6. Hafta	7. Hafta	8. Hafta	
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Kontrol	303 \pm 34	309 \pm 38	308 \pm 43	308 \pm 45	
HFCS	335 \pm 75	328 \pm 69	348 \pm 83	358 \pm 82	
Sükroz	340 \pm 42	344 \pm 46	355 \pm 46	354 \pm 50	



Şekil 1. Her rat için ağırlıkların (gr) zamana göre değişimleri. Hafta 1 başlangıcı, hafta 9 ise son ölçümü göstermektedir.

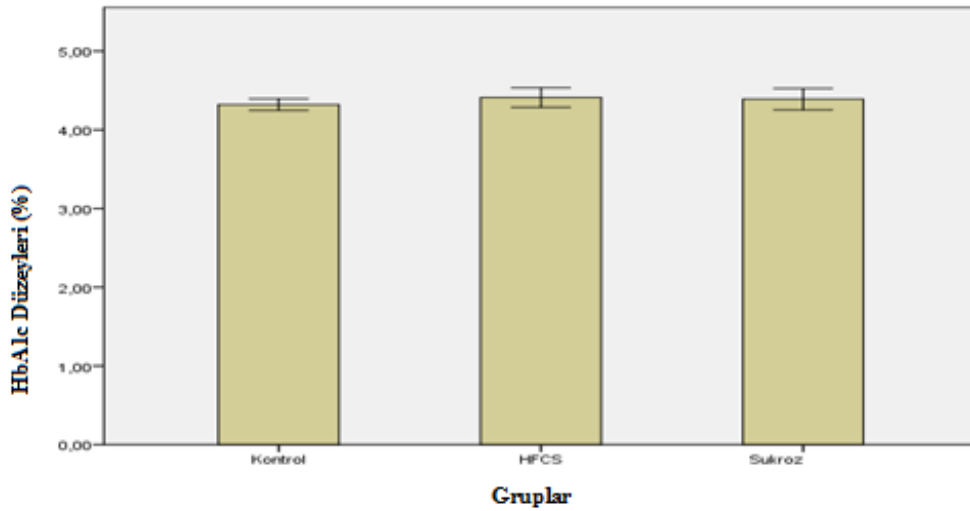
Tablo 2. Kontrol, HFCS ve sükroz grupları HbA1c değerleri (Mean (%) ± Standart sapma (SD))

Parametre	Gruplar	Mean± SD	p değeri
HbA1c (%)	KONTROL	4.32±0.10	
	HFCS	4.41±0.17	0,276*
	SÜKROZ	4.39±0.19	0,188*

*İlgili grubun, Mann-Whitney testi kullanılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmasından elde edilen p değeri

HFCS ve Sükroz grupları adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.001$) ancak kontrol grubu adiponektin değerleri diğer gruplara göre anlamlı derece düşüktü ($p<0.001$) (Tablo 3) (Şekil 3).

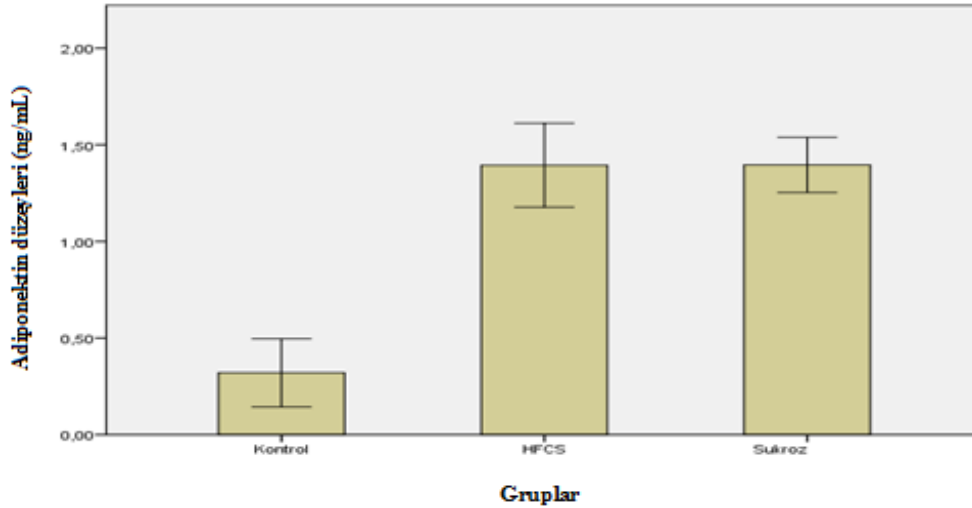
Resistin düzeyleri için yapılan karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4) (Şekil 4).



Şekil 2. Ratlarda gruplara göre HbA1c (%) değişimleri sütun grafiği. Gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 3. Kontrol, HFCS ve Sükroz gruplarının Adiponektin değerleri (Mean (ng/mL) ± Standart sapma (SD)) karşılaştırmaları

Adiponektin (ng/mL) Karşılaştırılan Gruplar	Mean± SD	p değeri
Kontrol- HFCS	0.32±0.24-1.39±0.30	p<0.001
Kontrol-Sükroz	0.32±0.24-1.39±0.19	p<0.001
HFCS- Sükroz	1.39±0.30-1.39±0.19	p>0.001



Şekil 3. Ratlarda gruplara göre Adiponektin düzeyleri (ng/mL) değişimi sütun grafiği. Kontrol grubu adiponektin değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derece düşüktü.

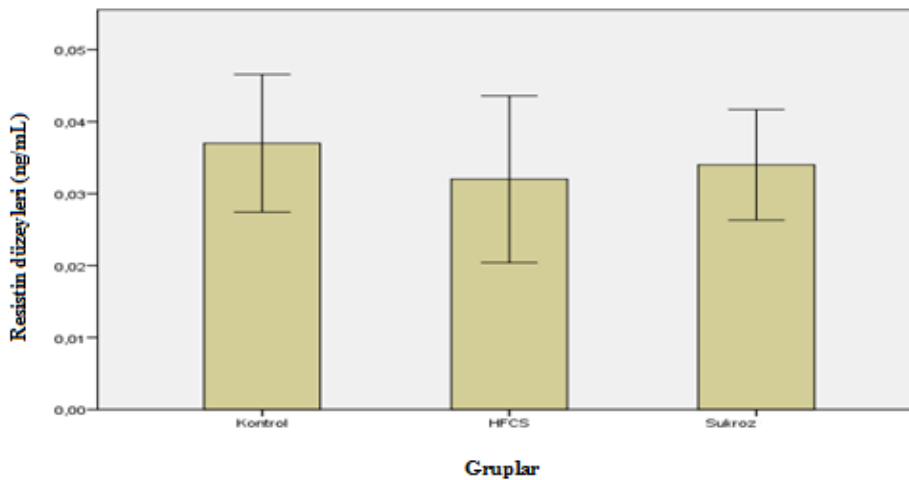
Tablo 4. Kontrol, HFCS ve sükroz gruplarında Resistin seviyeleri (Mean (ng/mL) ± Standart sapma (SD))

Parametre	Gruplar	Mean± SD	p değeri
Resistin (ng/mL)	KONTROL	0.037±0.013	
	HFCS	0.032±0.016	0,487*
	SÜKROZ	0.034±0.010	0,639*

*İlgili grup Mann-Whitney Testi kullanılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Gruplar arası glukoz düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derece farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 5) (Şekil 5). HFCS ve sükroz grupları glukoz düzeyleri arasındada anlamlı bir fark yoktu ($p=0.99$).

GLUT2 değerleri için yapılan karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6) (Şekil 6). HFCS ve sükroz grupları GLUT2 değerleri arasındada anlamlı fark yoktu ($p=0.948$).



Şekil 4. Ratlarda gruplara göre Resistin (ng/mL) değişimleri sütun grafiği. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 5. Kontrol, HFCS ve sükröz gruplarında Glukoz seviyelerinin (Mean (mg/dL) ± Standart sapma (SD)) karşılaştırılması

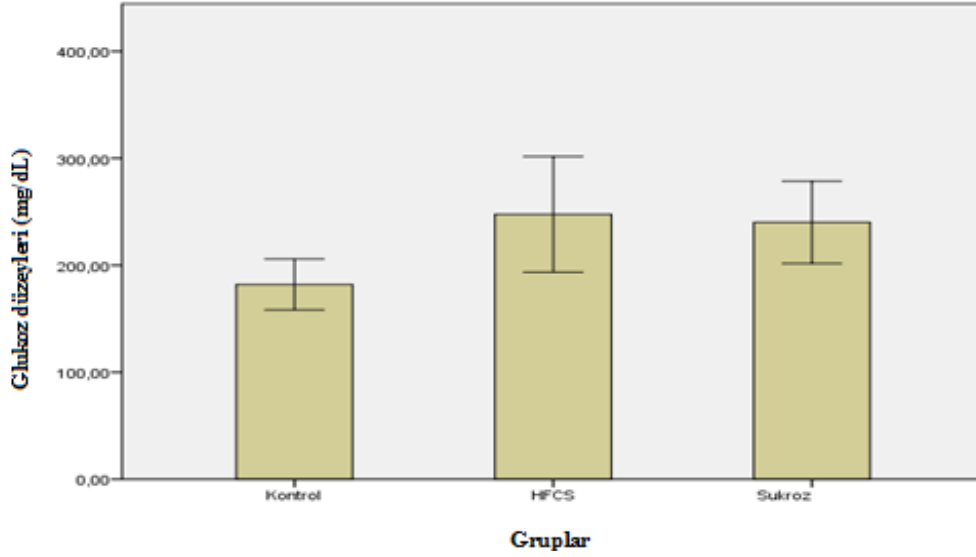
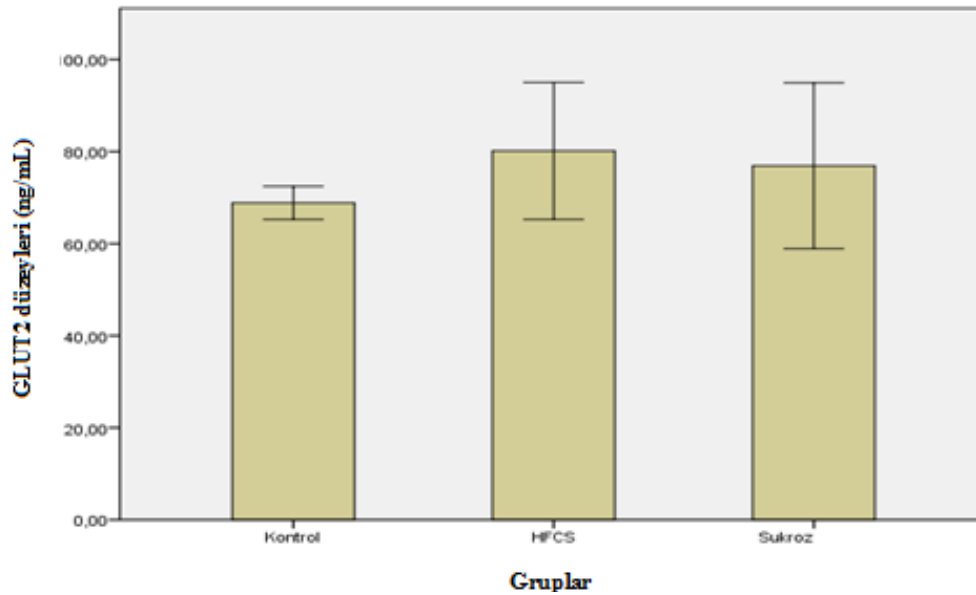
Parametre	Gruplar	Mean± SD	p değeri
Glukoz (mg/dL)	KONTROL	182.10±33.14	
	HFCS	247.60±75.49	p=0.177*
	SÜKROZ	240.20±53.78	p=0.084*

*İlgili grup Mann-Whitney Testi kullanılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır

Tablo 6. Kontrol, HFCS ve sükröz gruplarında GLUT2 seviyeleri (Mean (ng/mL) ± Standart sapma (SD))

Parametre	Gruplar	Mean± SD	p değeri
GLUT2 (ng/mL)	KONTROL	68.84±5.02	
	HFCS	80.14±20.80	p=0.263*
	SÜKROZ	76.90±25.18	p=0.598*

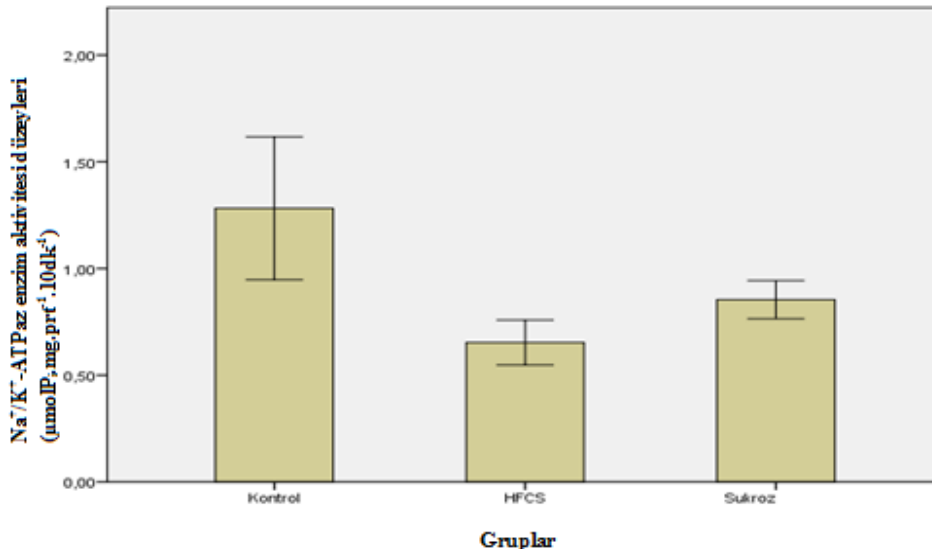
*İlgili grup Games Howell testi kullanılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır

**Şekil 5.** Ratlarda gruplara göre Glukoz (mg/dL) değişimleri sütun grafiği. Gruplar arası glukoz düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derece farklılık yoktu.**Şekil 6.** Ratlarda gruplara göre karaciğer dokusundaki GLUT2 (ng/mL) değişimleri sütun grafiği. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 7. Kontrol, HFCS ve sükröz grupları Na⁺/K⁺-ATPaz enzim aktivitesi seviyelerinin karşılaştırılması (Mean (μmolP_i.mg.prt⁻¹.10dk⁻¹) ± Standart sapma (SD))

Parametre	Gruplar	Mean± SD	p değeri
Na ⁺ /K ⁺ -ATPaz enzim aktivitesi (μmolP _i .mg.prt ⁻¹ .10dk ⁻¹)	KONTROL	1.28±0.46	
	HFCS	0.65±0.14	p=0.005*
	SÜKROZ	0.85±0.12	p=0.045*

*İlgili grup Games Howell testi kullanılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.



Şekil 7. Ratlarda gruplara göre Na⁺/K⁺-ATPaz enzim aktivitesi düzeyleri (μmolP_i.mg.prt⁻¹.10dk⁻¹) sütun grafiği. Kontrol grubu enzim aktivitesi değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksekti.

Karaciğer dokusu Na⁺/K⁺-ATPaz enzim aktivitesi düzeyleri karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0.05) (Tablo 7) (Şekil 7). HFCS ve sükröz grupları karşılaştırıldığında, sükröz grubu Na⁺/K⁺-ATPaz enzim aktivitesi değerleri HFCS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksekti (p=0.011).

Tartışma

Fruktoz içeriği yüksek şeker tüketimi diyetle indüklenen sağlık sorunları ile bağlantılıdır (9). Vos ve ark. (10) fruktoz tüketiminin son yıllarda arttığını ve tüketimin en fazla 12-18 yaş arası adölesanlarda olduğunu bildirmiştir. Yüksek fruktoz içeren diyetle beslenmenin, glukoz intoleransı ve insülin direnci, tip 2 diyabet, obezite, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı gösterilmiştir (11).

Aşırı fruktoz tüketiminin, oluşturacağı metabolik değişiklikleri belirlemeyi amaçladığımız çalışmamızda HFCS ve sükröz verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı kilo artışı gözlemlendi. Bu durum yüksek fruktoz içerikli diyetle beslenmenin obezite için önemli bir

risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Rizkalla ve ark. (3) fruktoz içerikli diyetle beslenenlerde, pek çok genetik ve çevresel faktör tarafından da etkilenen obeziteye yatkınlık oluştuğunu göstermiştir. Bray ve ark.'da (12) Amerika Birleşik Devletlerinde son 35 yılda görülen obezite artışının HFCS kullanımındaki artışla paralel olduğunu bildirmişlerdir.

Light ve ark. (13) HFCS-55'in, sükröze göre vücut ağırlığında anlamlı bir artışa neden olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar bunun sebebini kilo artışına daha fazla yol açan fruktoz miktarındaki fazlalığa bağlamışlardır ki sükrözde fruktoz miktarı %50 iken HFCS'de %55'tir. Bu çalışma sonuçları çalışmamızla kısmen uyumludur. Bizim çalışmamızda başlangıç kilo değerleri de dikkate alındığında, son ölçümde sükröz grubuna göre HFCS grubunda daha fazla kilo artışı olmuştur.

Novelli ve ark. (14) ratlara %30'luk sükröz verdiklerinde 30 gün sonra vücut ağırlıklarında anlamlı artış gözlemlendi. Bizim çalışmamızda ise Novelli ve ark.'nın (14) çalışmasına göre daha uzun süreli sükröz verilmiş olup, sükröz grubunda HFCS verilen gruba göre daha az kilo artışı gözlemlenmiştir.

Bizim bulgularımızdan farklı olarak Sheludiakova ve ark. (15), serbest ya da bağlı fruktoz içeren diyetlerin metabolik etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hayvanların total enerji alımının %25 fazla olmasına karşın vücut ağırlığında bir değişiklik olmamıştır. Buna karşılık fruktoz ağırlıklı beslenen hayvanlarda karın bölgesi yağlanması, plazma trigliserit düzeyinde artış ve glukoz toleransında azalma olduğu saptanmıştır.

Genellikle adiponektin düzeyleri obezitenin gelişmesiyle birlikte azalmaktadır. Ayrıca adiponektin düzeyleri tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda önemli derecede daha düşüktür (16,17). Yamamoto ve ark. (18) adiponektinin insülin direnci ile negatif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (18).

Alzamendi ve ark. (19) 3 hafta boyunca fruktozla beslenmiş laboratuvar hayvanlarında plazma serbest yağ asitleri, leptin, adiponektin düzeylerinde artış olduğu ve insülin direnci geliştiğini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda da kontrol grubuna göre HFCS ve sükroz grubu adiponektin düzeyi artmıştır ancak sükroz ve HFCS grupları kıyaslandığında farklılık gözlenmemiştir. Azalmasını beklediğimiz obezite ile yakından ilişkili marker olan adiponektindeki artış, ratlarda beklenen değişikliğin görülmesi için kronik yüksek dozda fruktoza maruziyetin gerekli olabileceğini düşündürmüştür.

Adipoz dokuda üretilen bir diğer adipokin olan resistin de insülin direnci ile ilgilidir (20). Bizim çalışmamızda HFCS ve Sükroz grubunda resistin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmaması, insülin direnci oluşması için iki aylık sürenin yeterli olmadığını düşündürmüştür.

Ackerman ve ark. (21) yaptıkları çalışmada, fruktozdan zengin diyetle beslenen sıçanların karaciğer histolojisi incelendiğinde fruktozla beslenen grupta makroveziküler ve mikroveziküler steatoz, lobüler inflamasyon ve fibrozis geliştiğini saptamışlardır.

Sanchez-Lozada ve ark. (22) diyet suyu içinde sükroz ile fruktoz-glukoz kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, karaciğer trigliserit düzeyi ile karaciğer yağlanma düzeyinin sükroz grubuna göre fruktoz-glukoz grubunda arttığı bildirilmiştir. Serbest fruktoz ve glukoz kombinasyonunun, sükroz içindeki bağlı fruktoz-glukoz'a göre karaciğer üzerinde daha zararlı olabileceği bu çalışmanın bulguları ile gösterilmiştir.

Yemekten sonra emilerek portal dolaşıma katılan glukozu karaciğere taşıdığı için GLUT2 kan şekeri regülasyonunda önemli role sahiptir. GLUT2 ile pankreas hücrelerine taşınan glukoz insülin salınımına ve karaciğer dokusu içerisine daha çok karbonhidratın

girmesine neden olur bu da dokuda hasara neden olabilir. Bizim çalışmamızda HFCS ile beslenen ratların karaciğer GLUT2 düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmedi.

Fruktozla beslenen ratlarda lipoik asidin insülin duyarlılığı, kan basıncı ve eritrosit membran pompa aktiviteleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir (23). İnsülin düzenlenmesi, doku spesifitesi, hücre içi dağılımı ve fonksiyonları ile ilgili olarak, GLUT ve Na⁺/K⁺-ATPaz'ın alt birimleri arasında bir paralellik gözlemlenmiştir. Koricanac ve ark. (24) diyet ve hormon tedavisi ile değişen insülin düzeylerinin, kardiyak GLUT ve Na⁺/K⁺-ATPaz alt birimlerindeki değişimlere aracılık edebileceği sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda HFCS ve sükroz gruplarında karaciğer dokusu Na⁺/K⁺-ATPaz'ı azalmıştır. Bu azalma fruktozun daha çok olduğu HFCS grubunda, sükroz grubuna göre daha fazladır. Doku Na⁺/K⁺-ATPaz azalmasının obezite ile oluşan hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (25).

Glukoz düzeylerini de değerlendirdiğimiz çalışmamızda gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Fruktozun metabolik etkilerini daha iyi görebilmek için kontrol grubu glukoz ağırlıklı beslendiğinden, bu grupta glukoz düzeylerinin beklenenden yüksek çıktığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, karaciğer dokusu Na⁺/K⁺-ATPaz değerleri HFCS ve sükroz gruplarında azalmıştır. Bu azalma fruktozun daha çok olduğu HFCS grubunda, sükroz grubuna göre daha fazladır. Fruktozdan zengin diyetle beslenmenin Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesindeki değişimlere aracılık ettiği sonucuna vardık. Obezite ve diyabet ile ilişkili Na⁺/K⁺-ATPaz düzeylerindeki bu anlamlı değişim birçok hücre fonksiyonunu etkileyebilir. Ayrıca adipositlerden salgılanan inflamasyon ve insülin rezistansı ile ilişkili adiponektin iki aylık HFCS ve sükroz ile beslenme sonucunda anlamlı düzeyde artmıştır. Yüksek adiponektinin insülin sensitivitesinde iyileşme sağladığı bilinmekle birlikte uzun süreli fruktoz ile beslenmede adipositlerin araştırılması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılacaktır.

Kaynaklar

1. Forshee RA, Storey ML, Allison DB, Glinsmann WH, Hein GL, Lineback DR, et al. A critical examination of the evidence relating high fructose corn syrup and weight gain. *Critical reviews in food science and nutrition* 2007; 47(6): 561-582.
2. Angelopoulos TJ, Lowndes J, Zukley L, Melanson KJ, Nguyen V, Huffman A, et al. The effect of high-

- fructose corn syrup consumption on triglycerides and uric acid. *The Journal of nutrition* 2009; 139(6): 1242-1245.
3. Rizkalla SW. Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutrition & metabolism* 2010; 7: 82.
 4. Vedovato N, Gadsby DC. Route, mechanism, and implications of proton import during Na⁺/K⁺ exchange by native Na⁺/K⁺-ATPase pumps. *The Journal of general physiology* 2014; 143(4): 449-464.
 5. Raccach D, Fabreguetts C, Azulay JP, Vague P. Erythrocyte Na⁽⁺⁾-K⁽⁺⁾-ATPase activity, metabolic control, and neuropathy in IDDM patients. *Diabetes care* 1996; 19(6): 564-568.
 6. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2002; 13(1): 18-23.
 7. Chang LC, Huang KC, Wu YW, Kao HL, Chen CL, Lai LP, et al. The clinical implications of blood adiponectin in cardiometabolic disorders. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2009; 108(5): 353-366.
 8. Harik SI, Doull GH, Dick AP. Specific ouabain binding to brain microvessels and choroid plexus. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1985; 5(1): 156-160.
 9. Kolderup A, Svihus B. Fructose Metabolism and Relation to Atherosclerosis, Type 2 Diabetes, and Obesity. *Journal of nutrition and metabolism* 2015; 2015: 823081.
 10. Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM. Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medical journal of medicine* 2008; 10(7): 160.
 11. Ross AP, Bartness TJ, Mielke JG, Parent MB. A high fructose diet impairs spatial memory in male rats. *Neurobiology of learning and memory* 2009; 92(3): 410-416.
 12. Bray GA. Fructose: should we worry? *International journal of obesity* 2008; 32 (Suppl 7): 127-131.
 13. Light HR, Tsanzi E, Gigliotti J, Morgan K, Tou JC. The type of caloric sweetener added to water influences weight gain, fat mass, and reproduction in growing Sprague-Dawley female rats. *Experimental biology and medicine* 2009; 234(6): 651-661.
 14. Novelli EL, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GM, Rodrigues HG, Mani F, et al. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory animals* 2007; 41(1): 111-119.
 15. Sheludiakova A, Rooney K, Boakes RA. Metabolic and behavioural effects of sucrose and fructose/glucose drinks in the rat. *European journal of nutrition* 2012; 51(4): 445-454.
 16. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291(14): 1730-1737.
 17. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(6): 1595-1599.
 18. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clinical science* 2002; 103(2): 137-142.
 19. Alzamendi A, Giovambattista A, Raschia A, Madrid V, Gaillard RC, Rebolledo O, et al. Fructose-rich diet-induced abdominal adipose tissue endocrine dysfunction in normal male rats. *Endocrine* 2009; 35(2): 227-232.
 20. Sheng T, Yang K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *J Genet Genomics* 2008; 35(6): 321-326.
 21. Ackerman Z, Oron-Herman M, Grozovski M, Rosenthal T, Pappo O, Link G, et al. Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension* 2005; 45(5): 1012-1018.
 22. Sanchez-Lozada LG, Mu W, Roncal C, Sautin YY, Abdelmalek M, Reungjui S, et al. Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *European journal of nutrition* 2010; 49(1): 1-9.
 23. Thirunavukkarasu V, Anitha Nandhini AT, Anuradha CV. Lipoic acid attenuates hypertension and improves insulin sensitivity, kallikrein activity and nitrite levels in high fructose-fed rats. *J Comp Physiol B* 2004; 174(8): 587-592.
 24. Koricanac G, Tepavcevic S, Romic S, Milosavljevic T, Stojiljkovic M, Zakula Z. Expression and cellular distribution of glucose transporters and alpha subunits of Na⁺/K⁺-ATPase in the heart of fructose-fed female rats: the role of estradiol. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2014; 46(2): 109-115.
 25. Lannello S, Milazzo P, Belfiore F. Animal and human tissue Na,K-ATPase in normal and insulin-resistant states: regulation, behaviour and interpretative hypothesis on NEFA effects. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2007; 8(3): 231-251.