مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره شانزدهم، شماره ۱۰، مهر ۱۳۹۳، صفحه ۳۰-۲۳

ارتباط فروکتوز غذایی با الگوی لیپیدی در بیماری کبد چرب غیر الکلی

ندا یوشاری (BSc) [۱]، مهرانگیز ابراهیمی ممقانی (PhD)* [۲]، محمد اصغری جعفرآبادی (PhD) [۳]،
نویده یوشاری (BSc) [۴]

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز شعبه بین المللی ارس
۲- مرکز تحقیقات علوم تغذیه، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۳- مرکز تحقیقات پیشگیری از مصدومیت‌های ترافیکی جاده‌ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۴- گروه تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

دریافت: ۹۲/۱۱/۲، اصلاح: ۹۲/۱۲/۱۵، پذیرش: ۹۳/۲/۲۴

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به نقش فروکتوز در سنتز تری‌گلیسیرید، ارتباط آن عموماً در قالب شیرین‌کننده‌های حاوی فروکتوز با بیماری های مزمن متعدد بررسی شده است. اما مطالعاتی که نقش فروکتوز حاصل از منابع طبیعی را با بیماری کبدچرب غیرالکلی (Non-alcoholic Fatty Liver Disease=NAFLD) ارزیابی کرده باشند نادر بوده، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط فروکتوز غذایی با الگوی لیپیدی در NAFLD طراحی گردید.

مواد و روشها: این مطالعه مورد-شاهدی بر روی۵۷ بیمار مبتلا به NAFLD (تأیید شده توسط اولتراسونوگرافی و بالا بودن سطح آنزیم های کبدی) و ۵۷ فرد سالم همسان شده از لحاظ سن، جنس و نمایه توده بدن در کلینیک شیخ الرئیس تبریز انجام گرفت. برای ارزیابی مقدار مصرف فروکتوز و ساکاروز از پرسشنامه‌های بسامد غذایی ۹۷ قلم غذایی و ثبت غذایی ۳ روزه استفاده گردید. سطح سرمی آلانین آمینوترانسفراز، آسپارتات آمینوترانسفراز و آلکالن فسفاتاز، تری‌گلیسیرید، کلسترول تام و HDL-C اندازه‌گیری‌و LDL-C برآورد گردید.

یافته‌ها: بسامد مصرف هفتگی میوه ها و نسبت فروکتوز کل از انرژی دریافتی در بیماران NAFLD به طور معنی‌داری بالاتر از افراد سالم بود (بترتیب ۷۵/۵ در برابر ۶۳/۴ بار در هفته و p=۰/۰۰۴ و ۱/۵ در برابر ۱/۲ و p=۰/۰۴۵) در حالیکه تفاوت معنی‌داری در مقدار فروکتوز دریافتی روزانه یافت نشد. بیماران NAFLD از سطح سرمی تری گلیسیرید بالاتر (۱۶۱/۲۲ در برابر ۱۳۱/۱۲ میلی گرم بر دسی لیتر و p=۰/۰۱۵) و سطح HDL-C پایین‌تری (۴۷/۴۱ در برابر ۵۱/۴۰ میلی گرم بر دسی لیتر و p=۰/۰۳۴) در مقایسه با افراد سالم برخوردار بودند. هیچ ارتباط معنی‌داری بین مصرف فروکتوز و بسامد هفتگی مصرف گروه‌های غذایی غنی از فروکتوز با سطح سرمی تری‌گلیسیرید در گروه ها یافت نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر حاکی از عدم تاثیر فروکتوز حاصل از منابع طبیعی بر سطح تری‌گلیسیرید سرم و نهایتاً عدم نقش آن در بیماریزایی NAFLD می باشد.

واژه های کلیدی: فروکتوز،کبد چرب غیر الکلی، لیپید، تری گلیسیرید.

مقدمه

بیماری کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic Fatty Liver Disease; NAFLD) شایعترین و در عین حال شکل خاموش بیماری های مزمن کبدی است که به سبب تجمع تری گلیسیرید در سلول های کبدی افراد با عدم مصرف یا مصرف بسیار کم الکل ایجاد می شود (۲و۱). چنین شرایطی طیف وسیعی از جراحت های کبدی از جمله تجمع ساده چربی در کبد (استئاتوز)، استئاتو هپاتیت غیر الکلی (NASH Non-alcoholic Steatohepatitis;)، التهاب کبدی که می تواند تا فیبروز، سیروز و سرطان کبد پیشرفت کند را شامل می شود (۴و۳). NAFLD با چاقی و مقاومت انسولینی ارتباط تنگاتنگی دارد و به عنوان تظاهر کبدی سندروم متابولیک تصور می شود (۶و۵). شواهد بسیاری وجود دارند که افزایش شیوع این بیماری را به غربی شدن الگوهای غذایی به همراه افزایش مصرف قندهای ساده به ویژه فروکتوز نسبت داده اند (۱۱-۷). در دهه های اخیر مصرف فروکتوز به شکل شیرین کننده های مصنوعی (High Fructose Corn Syrup; HFCS) در صنعت تولید غذاها به صورت چشمگیری افزایش یافته است. توسط مصرف سرانه سالانه فروکتوز از ۲ کیلوگرم به ازای هر فرد در ۸۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ سال پیش به ۴۵ کیلوگرم در سال ۱۹۵۰ و ۶۹ کیلوگرم در سال ۱۹۹۷ رسیده است (۱۲و۱۱). در سال های اخیر به دلیل طعم

این مقاله حاصل پایان نامه ندا یوشاری دانشجوی علوم تغذیه و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۲/۱۲/۸۷ دانشگاه علوم پزشکی تبریز شعبه بین المللی ارس می باشد.
* مسئول مقاله: دکتر مهرانگیز ابراهیمی ممقانی
آدرس: آذربایجان شرقی، تبریز، خیابان گلگشت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده تغذیه، تلفن: ۲-۳۳۳۵۷۵۸۱-۰۴۱
E-mail: ebrahimimamagani@tbzmed.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.10.3.1]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.10.23]

شیرین و قدرت فروکتوز در مهار اشتها نسبت به سایر قندهای ساده از این قند در صنعت غذا در مقادیر فراوانی استفاده می شود (۱۳). فروکتوز قندی لیپوژنیک و محرک سنتز تری گلیسیرید می باشد (۱۴) که پس از جذب از طریق روده وارد ورید پورت شده و مقادیر قابل ملاحظه ای از آن توسط کبد برداشت می شود. فروکتوز به صورت مداوم و غیرقابل کنترل وارد مسیرهای گلیکولیتیکی و گلوکونئوژنز می شود که در نهایت منجر به تولید گلوکز، گلیکوژن، لاکتات و پیروات می شود.

لاکتات و پیروات هر دو از پیش سازهای آسیل گلیسرول می باشند که در صورت مصرف مقادیر زیاد فروکتوز منجر به تشکیل مقادیر زیاد تری گلسیرید و به دنبال آن لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین خواهد شد. به نظر می رسد افزایش لیپوژنز de novo، اختلال در خروج چربی ها و کاهش تجزیه اسیدهای چرب در کبد از سایر مکانیسم هایی باشد که فروکتوز به واسطه این عوامل در استئاتوز کبد نقش داشته باشد (۱۵). علیرغم شواهدی که نقش احتمالی فروکتوز را در پاتوژنز این بیماری پیشنهاد می کنند، مطالعات معدودی به تحلیل رابطه علیتی پرداخته اند که این مطالعات محدود نیز تنها به دریافت این قند از طریق نوشیدنی ها و در شکل HFCS اشاره داشته اند. در مطالعه ای بر روی افراد هیپرلیپیدمی با جایگزینی فروکتوز به جای نشاسته تری گلیسیرید سرم افزایش یافت (۱۶).

در حالیکه نتایج سایر مطالعات حاکی از عدم تاثیر مصرف ساکاروز (۱۸و۱۷) و یا فروکتوز (۲۰و۱۹) بر سطح تری گلیسیرید سرم بوده است. نتایج مطالعه ای بر روی مردان مبتلا به تری گلیسیرید سرم بالا در طی دو دوره رژیم غذایی حاوی چربی (۴۵٪ کالری از کربوهیدرات) و رژیم فاقد چربی (۸۵٪ کالری از کربوهیدرات) با سهم فروکتوز به میزان ۲۰٪ کالری کربوهیدرات دریافتی به مدت ۲ هفته نشان داد که فروکتوز هیچ اثری در سطوح ناشتای تری گلیسیرید سرم در هر دو نوع رژیم نداشت. بنظر می‌رسد در صورت افزایش میزان کربوهیدرات کل با حفظ محتوای فروکتوز در مقادیر ۲۰-۱۸ گرم در روز سطوح تری گلیسیرید ناشتای سرم تغییر نمی کند (۲۰).

لذا با توجه به محدود و متناقض بودن مطالعات صورت گرفته و نیز به سبب این که هیچ مطالعه ای دریافت فروکتوز از منابع طبیعی آن شامل میوه ها، سبزیجات و عسل را با بیماری NAFLD مورد بررسی قرار نداده است، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی و مقایسه فروکتوز دریافتی از منابع طبیعی آن و ارتباط آن با الگوی لیپیدی در بیماران مبتلا به NAFLD و افراد سالم صورت گرفت.

مواد و روشها

این مطالعه مورد–شاهدی پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز بر روی۵۷ بیمار مبتلا به NAFLD و ۵۷ فرد سالم بزرگسال در محدوده سنی ۶۰-۲۰ سال از مراجعه کنندگان به کلینیک شیخ الرئیس شهر تبریز به روش تصادفی ساده صورت گرفت. جهت تعیین حجم نمونه اطلاعات اولیه شامل نسبت شانس (Odds Ratio, OR)، براساس مطالعه Ouyangو همکاران (۵) و نیز میزان شیوع NAFLD براساس مطالعه Savadkohi و همکاران (۲۱) ۳۲/۸٪ به دست آمد. با در نظر گرفتن اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون۸۰٪ و با استفاده از نرم افزار G-power حجم نمونه حداقل ۴۵ مورد در هر گروه محاسبه گردید. جهت افزایش توان آزمون به ۹۰٪، حجم نمونه به ۵۷ نفر در هر گروه افزایش یافت. افراد سالم از لحاظ سن (۵±سال)، جنس و نمایه توده بدن (Body Mass Index; BMI) (۳±کیلوگرم بر مجذور متر) با افراد بیمار همسان شدند. جهت تأیید بیماری،آنزیم های آلانین آمینو ترانسفراز[2]، آسپارتات آمینو ترانسفراز[3] و آلکالن فسفاتاز [4] در سرم اندازه گیری شده و درجه استئاتوز بر اساس نتایج سونوگرافی کبدی توسط یک سونوگرافیست تعیین شد (۲۲). درجه بندی اکوژنیسیته کبدی در ۴ سطح: "درجه صفر": وضعیت طبیعی، "درجه یک": استئاتوز خفیف (اکوژنیسیته مشابه قشر کلیوی)، "درجه دو": استئاتوز متوسط (ورید پورتال قابل مشاهده)، "درجه سه": استئاتوز شدید (ورید پورتال غیر قابل مشاهده) صورت گرفت (۲۳).

افراد در صورت تمایل به شرکت در مطالعه، پس از اخذ فرم رضایت آگاهانه، نداشتن زمینه اولیه چاقی، نمایه توده بدن بزرگتر یا مساوی ۲۵ کیلو گرم بر متر مربع، نبودن تحت رژیم غذایی خاص، با سطح فعالیت متوسط وارد مطالعه شدند. افراد با مصرف الکل، سیگار و قلیان، بارداری، شیردهی، یائسگی و یا هورمون درمانی در زنان، زمینه فامیلی چاقی، ابتلا به بیماری های حاد کبدی، مصرف برخی داروها از جمله داروهای ضدبارداری، داروهای کاهنده قند و لیپید وارد مطالعه نشدند. پس از تکمیل پرسشنامه اطلاعات فردی توسط پژوهشگر، وزن بدون کفش با حداقل لباس توسط ترازوی شاقولی (Seca کشور آلمان) با دقت ۰/۱ کیلوگرم سه بارانداره گیری شد و متوسط آنها ثبت شد.

قد با رعایت شرایط استاندارد (بدون لباس سنگین، بدون کفش، دست ها در حالت آزاد و با رعایت نقاط تماس با دیوار) توسط قدسنج دیواری با دقت ۰/۱ سانتی متر اندازه گیری گردید. BMI با استفاده از معادله BMI=وزن(Kg)/قد^2(m) محاسبه و براساس طبقه بندی سازمان جهانی بهداشت (World Health Organization; WHO) برآورد گردید.

جهت ارزیابی بررسی مصرف فروکتوز و ساکاروز و سایر اقلام غذایی از پرسشنامه بسامد غذایی و پرسشنامه ثبت غذایی ۳ روزه و به منظور بررسی عادات و الگوی کربوهیدرات مصرفی با تأکید بر فروکتوز و ساکاروز از پرسشنامه بسامد غذایی کیفی ۹۷ قلم غذایی استفاده گردید. جهت تعیین اعتبار محتوی پرسشنامه از نظرات ۱۱ متخصص تغذیه و با تجربه در زمینه طراحی ابزار بهره گرفته شد. همچنین جهت تعیین پایایی همسانی درونی از محاسبه ضریب آلفای کرونباخ برای هر گروه غذایی و کل ابزار برای ۳۰ نفر استفاده شد. این پرسشنامه دربردارنده منابع اصلی فروکتوز شامل گروه میوه ها، سبزی‌ها و عسل و نیز منابع اصلی ساکاروز بود. با استفاده از این پرسشنامه، بار مصرف هر یک از مواد غذایی در طول روز، هفته، ماه و سال در طول یک سال گذشته از طریق مصاحبه با افراد مورد مطالعه تعیین گردید و در نهایت پس از تبدیل همه داده ها به شکل بار در هفته گزارش شد. علاوه بر این جهت برآورد میزان انرژی، درشت مغذی ها و بخصوص در صد کربوهیدرات مصرفی و با جزئیات بیشتر میزان فروکتوز و ساکاروز دریافتی از پرسشنامه ثبت غذایی ۳ روزه (۲ روز کاری غیر متوالی و یک روز تعطیل) استفاده شد. نحوه تکمیل این پرسشنامه در مدت زمان ۱۵ دقیقه به هریک از افراد آموزش داده شد. همچنین دستورالعمل تکمیل فرم شامل نکات لازم جهت تکمیل فرم، یک فرم پرشده نمونه و مقیاس ها و پیمانه های متداول نیز بصورت مکتوب در اختیار افراد قرار گرفت. از افراد شرکت‌کننده در مطالعه به صورت نشسته و پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی، ۷ سی سی خون وریدی از

[2]Alanine Amino Transferase; ALT
[3]Aspartate Amino Transferase; AST
[4]Alkaline Phospatase, ALP

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.10.3.1]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.10.23]

وریدهای جلوی آرنج راست با استفاده از سرنگ یکبار مصرف توسط کارشناس علوم آزمایشگاهی اخذ شد و به آرامی در لوله‌های اسیدواش شده ریخته شد. بعد از خونگیری، جداسازی سرم از نمونه‌ها با استفاده از دستگاه سانتریفوژ انجام گردید. سپس سرم جدا شده با استفاده از سمپلر در دو میکروتیوپ کد گذاری شده ریخته شد و به فریزر آزمایشگاه با درجه حرارت ۲۴- درجه سانتیگراد منتقل گردید.

بعد از اتمام مطالعه آنزیم‌های کبدی و الگوی لیپیدی اندازه گیری گردید. تری گلیسیرید و کلسترول تام سرم به روش آنزیماتیک و رنگ سنجی با کیت (BioSystem, Spain) و اتوآنالیزور(Hitachi 911, Indonesia) اندازه گیری شدند. HDL-C و LDL-C سرم نیز به روش فتومتریک با کیت شرکت پارس آزمون و دستگاه اتوآنالیزور (Hitachi 911, Indonesia) اندازه گیری شدند. پرسشنامه های ثبت غذایی توسط نرم افزار آنالیز غذایی Nutritionist IV(First Databank, Hearts Corp, San Bruno, CA) که اقلام غذایی آن از لحاظ مقادیر فروکتوز با استفاده از جدول ترکیبات مواد غذایی تصحیح گردید، مورد بررسی قرار گرفت. آنالیز آماری داده ها توسط نرم افزار SPSS (ver.16) (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) انجام گرفت. برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی نرمال بین دو گروه بیمار و سالم از آزمون t مستقل و برای داده های غیر نرمال از آزمون من ویتنی استفاده شد. برای بررسی ارتباط میان فروکتوز دریافتی و اجزای الگوی لیپیدی از روش آماری رگرسیون استفاده گردید و $p<۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد (۲۶-۲۴).

یافته ها

در مطالعه حاضر اکثریت (۹۵/۶٪) را زنان تشکیل می دادند (۵۴ نفر از ۵۷ نفر در هر گروه).۷۲٪ (۴۱ نفر) دارای استئاتوز درجه یک و به ترتیب ۲۶٪ (۱۴ نفر) و ۲٪ (۲ نفر) افراد مبتلا به استئاتوز درجه دو و سه بودند. دو گروه از لحاظ وزن، AST و ALT اختلاف آماری معنی داری داشتند (p<۰/۰۰۱) (جدول ۱).

میانگین سطح سرمی تری گلیسیرید (۱۶۱/۲۲ در برابر ۱۳۱/۱۲ میلی گرم بر دسی لیتر)، کلسترول تام (۱۹۴/۸۰ در برابر ۱۸۴/۱۳ میلی گرم بر دسی لیتر) و LDL-C(۱۱۴/۴۲ در برابر ۱۰۵/۳۴ میلی گرم بر دسی لیتر) و نسبت LDL-C به HDL-C (۲/۵۰ در برابر ۲/۱۱) در بیماران NAFLD بالاتر از افراد سالم بود که این اختلاف تنها در مورد تری گلیسیرید و نسبت LDL-C به HDL-C از نظر آماری معنی دار نشان داده شد. (بترتیبp=۰/۰۱۵ و p=۰/۰۰۴). میانگین سطح سرمی HDL-C در بیماران NAFLD بطور معنی داری پایین تر از افراد سالم بود (۴۷/۴۱ در برابر ۵۱/۴۰ میلی گرم بر دسی لیتر و p=۰/۰۳۴)(جدول ۱).

میانه بسامد هفتگی مصرف گروه میوه ها در گروه بیماران به طور معنی‌داری بالاتر از افراد سالم بود (۷۵/۴۹ در برابر ۶۳/۳۷ بار در هفته و p=۰/۰۰۴). اگرچه میانه مصرف گروه سبزیجات و قندها در گروه بیماران نیز بیشتر از افراد سالم بود (بترتیب ۲۵/۵ در برابر ۲۲/۰ و ۳۰/۷ در برابر ۲۶/۳ بار در هفته) اما این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود.

به غیر از درصد فروکتوز از انرژی کل (۱/۵ در برابر ۱/۲ وp=۰/۰۴۵)، در سایر عوامل اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۲). بررسی ارتباط فروکتوز و بسامد هفتگی مصرف گروه های غذایی غنی از فروکتوز را با تری گلیسیرید در بیماران NAFLD و افراد سالم نشان داد که افزایش یا کاهش مصرف فروکتوز و یا بسامد هفتگی مصرف گروه های غذایی غنی از فروکتوز پس از تعدیل برای وزن و آنزیم های ALT و AST، هیچ اثری بر سطح تری گلیسیرید سرم به تفکیک در بیماران NAFLD و افراد سالم نداشت(جدول ۳).

جدول ۱. مقایسه میانگین اندازه های تن سنجی و عوامل بیوشیمیایی در دو گروه NAFLD و سالم (N=۵۷)

متغیر	NAFLD Mean±SD	سالم Mean±SD	P-Value
سن (سال)†	۳۶/۹۳±۱۰/۱۲	۳۳/۲۵±۱۰/۲۱	۰/۰۵۶
وزن (کیلوگرم)†	۹۳/۴۹±۱۴/۵۶	۸۳/۸۸±۱۶/۱۳	۰/۰۰۱
قد (سانتی متر)†	۱۶۰/۲۳±۷/۴۰	۱۶۱/۶۰±۵/۱۹	۰/۶۵۹
نمایه توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)†	۳۵/۴۵±۵/۷۶	۳۳/۶۲±۵/۷۶	۰/۰۹۴
آسپارتات آمینو ترانسفراز (IU/L)†	۲۴/۵۳±۸ /۲۶	۱۹/۰۹±۵/۱۶	<۰/۰۰۱
آلانین آمینو ترانسفراز (IU/L)‡	۳۰/۹۴±۱۸ /۴۸	۲۰/۱۲±۶ /۷۰	<۰/۰۰۱
آلکالین فسفاتاز (IU/L)‡	۱۸۰/۲۸±۳۹ /۱۰	۱۹۲/۰۰±۳۵/۹۹	۰/۶۳۸
AST به ALT†	۰/۹۱±۰/۳۴	۱/۰۱±۰/۳۲	۰/۱۱۶
تری گلیسیرید (mg/dl)‡	۱۶۱/۲۲±۸۱/۳۱	۱۳۱/۱۲±۶۶/۰۱	۰/۰۱۵
کلسترول تام (mg/dl)†	۱۹۴/۸۰±۳۲/۶۱	۱۸۴/۱۳±۴۰/۷۲	۰/۱۲۵
LDL (mg/dl)†	۱۱۴/۴۲±۲۶/۹۰	۱۰۵/۳۴±۳۱/۶۳	۰/۱۰۱
HDL (mg/dl)†	۴۷/۴۱±۹/۷۴	۵۱/۴۰±۱۰/۴۱	۰/۰۳۴
نسبت LDL به HDL†	۲/۵۰±۰/۷۲	۲/۱۱±۰/۷۲	۰/۰۰۴

†Independent Sample T Test

‡Mann-Whitney U Test‡

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.10.3.1]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.10.23]

جدول ۲. مقایسه میانه (صدک ۲۵و۷۵)بسامد هفتگی مصرف گروههای غذایی حاوی فروکتوز و مقدار دریافت روزانه انرژی و مواد مغذی در دو بیماران NAFLD و سالم (N=۵۷)

متغیر	NAFLD Median (25^{th},75^{th})	سالم Median (25^{th},75^{th})	P-Value‡
داده های بسامد غذایی			
میوه ها (بار در هفته)	۷۵/۵(۵۶/۵,۹۰/۵)	۶۳/۴(۳۸/۵,۷۸/۸)	۰/۰۰۴
سبزیجات (بار در هفته)	۲۵/۵(۱۸/۸,۳۶/۴)	۲۲/۰(۱۴/۹,۳۳/۹)	۰/۴۳۲
قند ها (بار در هفته)	۳۰/۷(۱۴/۹,۴۴/۵)	۲۶/۳(۱۲/۲,۳۹/۳)	۰/۳۱۵
داده های ثبت غذایی			
انرژی (kcal)	۱۸۶۵/۱(۱۵۸۰/۰,۲۴۲۱/۳)	۲۰۱۵/۰(۱۵۰۸/۰,۲۶۲۷/۱)	۰/۳۶۹
کربوهیدرات (g)	۲۳۸/۶(۱۹۴/۸,۲۹۲/۷)	۲۱۸/۷(۱۸۱/۴,۳۳۷/۳)	۰/۹۸۴
کربوهیدرات (٪)	۴۹/۰(۴۳/۰,۵۴/۵)	۴۷/۰(۴۱/۵,۵۳/۰)	۰/۴۶۸
قند ساده (g)	۵۸/۸(۳۵/۴,۷۱/۰)	۵۵/۶(۴۰/۵,۷۹/۸)	۰/۵۶۹
قند ساده از انرژی (٪)	۲/۸(۲/۱,۳/۸)	۲/۶(۱/۸,۳/۵)	۰/۱۸۸
قند ساده از کربوهیدرات (٪)	۲۴/۰(۱۶/۷,۳۰/۶)	۲۲/۳(۱۵/۰,۳۰/۷)	۰/۳۰۱
ساکاروز (g)	۱۹/۱(۱۲/۵,۳۱/۸)	۱۷/۹(۱۲/۵,۲۶/۴)	۰/۹۵۷
فروکتوز (g)	۱۸/۲(۹/۸,۲۵/۵)	۱۷/۹(۹/۴,۲۳/۰)	۰/۳۹۴
فروکتوز کل (g)	۳۱/۶(۲۰/۱,۴۲/۲)	۲۷/۸(۱۶/۴,۳۴/۷)	۰/۱۰۰
فروکتوز کل از انرژی (٪)	۱/۵(۰/۲,۲/۰)	۱/۲(۰/۸,۱/۶)	۰/۰۴۵
فروکتوز کل از کربوهیدرات (٪)	۱۱/۹(۵/۹,۲۰/۸)	۹/۶(۷/۱,۱۵/۶)	۰/۲۹۸
فروکتوز کل از قند ساده (٪)	۵۷/۲(۳۶/۵,۹۸/۶)	۴۷/۳(۲۶/۰,۶۸/۰)	۰/۱۲۴

‡Mann-Whitney U Test

جدول ۳. ارتباط بسامد هفتگی مصرف گروه های غذایی غنی از فروکتوزو مقدار و سهم فروکتوز با تری گلیسیرید در دو گروه NAFLD و سالم (N=۵۷)

متغیر	NAFLD		سالم	
	OR (CI 95%)	P-Value*	OR (CI 95%)	P-Value*
میوه ها (بار در هفته)	۰/۹۹۷(۰/۹۸۱-۱/۰۱۳)	۰/۷۱۰	۰/۹۹۶(۰/۹۷۵-۱/۰۱۷)	۰/۷۱۱
سبزیجات (بار در هفته)	۰/۹۸۲(۰/۹۴۱-۱/۰۲۴)	۰/۳۸۶	۱/۰۱۷(۰/۹۷۳-۱/۰۶۳)	۰/۴۵۰
قند ها (بار در هفته)	۱/۰۰۷(۰/۹۹۳-۱/۰۲۱)	۰/۳۲۵	۱/۰۳۴(۰/۹۹۹-۱/۰۶۹)	۰/۰۵۸
فروکتوز کل (g)	۰/۹۹۲ (۰/۹۷۴-۱/۰۱۱)	۰/۴۱۵	۰/۹۸۹(۰/۹۵۹-۱/۰۲۰)	۰/۴۸۸
فروکتوز کل از انرژی(٪)	۰/۷۰۹(۰/۳۴۴-۱/۴۶۲)	۰/۳۵۲	۱/۲۰۴(۰/۶۶۸-۲/۱۶۷)	۰/۵۳۷
فروکتوز کل از کربوهیدرات (٪)	۰/۹۸۱(۰/۹۴۱-۱/۰۲۴)	۰/۳۸۶	۰/۹۸۳(۰/۹۳۸-۱/۰۲۹)	۰/۴۵۷
فروکتوز کل از قند ساده (٪)	۰/۹۹۶(۰/۹۸۶-۱/۰۰۶)	۰/۴۰۴	۰/۹۹۵(۰/۹۸۴-۱/۰۰۵)	۰/۳۲۴

*Adjusted for weight, AST, ALT

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بسامد مصرف میوه به عنوان منبع اصلی فروکتوز در بیماران NAFLD بیشتر از افراد سالم بود. اگرچه افراد مبتلا به NAFLD و سالم از لحاظ فروکتوز دریافتی روزانه تفاوت معنی داری نداشتند اما نسبت فروکتوز کل از انرژی در گروه NAFLD به طور معنی داری بیشتر از افراد سالم بود. در بیماران NAFLD میانگین سطح سرمی ناشتای تری گلیسیرید، کلسترول تام و LDL-C بالاتر و سطح سرمی HDL-C پایین تر از افراد سالم بود. همچنین ارتباطی میان فروکتوز کل دریافتی در بیماران مبتلا به NAFLD با سطوح سرمی لیپیدها یافت نشد. تاکنون مطالعات محدودی در زمینه ارتباط میان فروکتوز و الگوی لیپیدی انجام گرفته و این مطالعات محدود نیز اساساً به ارزیابی اثر فروکتوز به شکل HFCS و در شکل نوشیدنی ها پرداخته اند. مطالعاتی که اثر فروکتوز را از دیدگاه منابع طبیعی غذایی آن یعنی میوه ها، سبزیجات و قندها در متابولیسم لیپید مورد ارزیابی قرار داده باشند نادر است. همچنین نتایج مطالعات انسانی که اثر فروکتوز غذایی بر متابولیسم لیپیدها مورد بررسی قرار داده اند بسیار متناقض می باشند. برای مثال در مطالعاتی که بر روی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.10.3.1]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.10.23]

افراد با سطح بالای انسولین یا تری گلیسرید سرم صورت گرفته نشان داده شده است که مصرف ساکاروز (۳۲-۲۷) حاوی ۵۰ درصد فروکتوز یا فروکتوز به تنهایی (۳۴و۳۳) معمولاً منجر به افزایش در سطوح تری گلیسرید سرم می شود. مقادیر ساکاروز (۳۲و۲۸و۲۷) یا فروکتوز (۳۴و۳۳) مصرفی در این مطالعات بسیار بالاتر از مطالعه حاضر بود. در مطالعه Kaufmann و همکاران، ۲ نفر از ۵ فرد هیپرلیپیدمی شرکت کننده در مطالعه با جایگزینی فروکتوز به جای نشاسته وضعیت تری گلیسرید سرم شان بدتر شد.

اما این مسئله چندان قابل تأکید نبود چون این افراد در طول دوره مصرف فروکتوز کالری بسیار بالاتری نسبت به زمانی که نشاسته مصرف می کردند، دریافت کرده بودند. از سوی دیگر دریافت سایر اقلام غذایی نیز در این مطالعه به خوبی کنترل نشده بود و وزن افراد نیز در طول مطالعه تغییرات زیادی داشت(۱۶). در حالیکه سایر مطالعات حاکی از عدم تاثیر مصرف ساکاروز (۱۸و۱۷) و یا فروکتوز (۲۰و۱۹) در سطح تری گلیسرید خون بوده اند. Turner و همکاران در مطالعه ای بر روی ۶ مرد دارای تری گلیسرید خون بالا که ۲ نفر از آن ها دیابت نیز داشتند در طی دو دوره رژیم غذایی حاوی چربی (۴۵٪ کالری از کربوهیدرات) و رژیم فاقد چربی (۸۵٪ کالری از کربوهیدرات) هرکدام به مدت ۲ هفته که ۲۰٪ کالری کربوهیدرات این رژیم ها از فروکتوز تامین می شد نشان دادند که فروکتوز هیچ اثری در سطوح تری گلیسرید ناشتا در هر دو رژیم نداشته است (۲۰). این یافته های متفاوت ممکن است به دلیل تفاوت در محتوای سایر اجزای رژیم غذایی همچون نوع چربی- مقدار کلسترول و فیبر رژیم غذایی بوده باشد. به نظر می رسد میان ساکاروز و فروکتوز با اسیدهای چرب اشباع- و نه اسیدهای چرب غیراشباع- به عنوان محرک تولید تری گلیسرید تداخل وجود داشته باشد (۳۷-۳۵). سایر عوامل موجود در رژیم غذایی نیز ممکن است با توانایی ساکاروز و فروکتوز در افزایش یا کاهش تری گلیسرید خون تداخل داشته باشند.

سطوح بالای کلسترول غذایی ممکن است اثر این دو کربوهیدرات را در افزایش تری گلیسرید خون تقویت کنند(۱۸). این در حالی است که سطوح بالای فیبر در رژیم غذایی افراد توانایی ساکاروز و فروکتوز را در افزایش تری گلیسرید خون کاهش می دهد(۳۸). گرچه یافته‌های مطالعه حاضر حاکی از دریافت بیشتر فروکتوز بدون ارتباط با الگوی لیپیدی در بیماران NAFLD بود، به نظر می رسد به دلیل برآورد فروکتوز دریافتی از تمام منابع غذایی آن همچون میوه ها و سبزی ها و نیز به سبب بالا بودن محتوای فیبر از یک سو و پایین بودن محتوای انرژی، کلسترول و اسید های چرب اشباع در این اقلام از سویی دیگر فروکتوز و ساکاروز نتوانسته اند اثر خود را در افزایش تری گلیسرید خون نشان دهند و بلکه اثر حمایتی نیز داشته اند. بنابراین نتایج مطالعه حاضر حاکی از عدم تاثیر فروکتوز حاصل از منابع طبیعی بر سطح تری‌گلیسرید سرم و نهایتاً عدم نقش آن در بیماریزایی NAFLD می باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاری کلیه شرکت کنندگان در تحقیق حاضر و نیز کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به سبب حمایت مالی تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.10.3.1]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.10.23]

Association between Dietary Fructose and Lipid Profile in Non-alcoholic Fatty Liver Disease

N. Youshari (BSc) [1], M. Ebrahimi-Mameghani (PhD) [*2], M. Asghari-Jafarabadi (PhD) [3], N. Youshari (BSc) [4]

1. Student Research Committee, School of Nutrition, Tabriz University ofMedical Sciences, International University of Aras, Tabriz, I.R.Iran.
2. Nutrition Research Center, School of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R.Iran.
3. Prevention of Road Traffic Injuries Research Center, Faculty of Health, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R.Iran.
4. Department of Nutrition, School of Medicine, Uremia University of Medical Sciences, Uremia, I.R.Iran.

J Babol Univ Med Sci; 16(10); Oct 2014; pp: 23-30
Received: Jan 22th 2014, Revised: Mar 6th 2014, Accepted: May 14th 2014.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Regarding the role of fructose in the synthesis of triglycerides, numerous studies have examined the association between fructose-containing artificial sweeteners and some chronic diseases. However, the studies which evaluated the role of fructose derived from natural sources with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) were rare. Therefore, this study was designed to determine the relationship between dietary fructose intake and lipid profile in NAFLD patients.

METHODS: This case - control study was conducted on 57 patients with NAFLD (confirmed by ultrasonography and with high level of liver enzymes) and 57 homogenized healthy subjects in terms of age, sex and body mass index in Sheykh-ol-rais clinic in Tabriz. Food frequency questionnaires of 97 food items and 3-day food record were used to assess the consumption of fructose and sucrose. Serum alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and alkaline phosphatase, triglyceride, total cholesterol and HDL-C levels were measured and LDL-C was estimated, too.

FINDINGS: The frequency of weekly fruit consumption and total fructose from energy intake was significantly higher in NAFLD patients than the control group (respectively 75.5 versus 63.4 times per week and p=0.004 and 1.5 vs. 1.2 and p=0.045) whereas no significant differences were found in the amount of daily fructose intake. NAFLD patients had higher serum triglycerides (161.22 vs. 131.12 mg/dl and p=0.015) and lower HDL-C levels (47.41 vs. 51.40 mg/dl and p=0.034) than healthy subjects. There was no significant relationship between fructose consumption and the weekly frequency of fructose-rich food consumption groups with serum triglyceride level in each group.

CONCLUSION: The results indicated that fructose derived from natural sources had no effect on serum triglyceride level and consequently on pathogenesis of NAFLD.

KEY WORDS: *Fructose, Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Lipid, Triglyceride.*

Please cite this article as follows:

Youshari N, Ebrahimi-Mameghani M, Asghari-Jafarabadi M, Youshari N. Association between Dietary Fructose and Lipid Profile in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Patients. J Babol Univ Med Sci 2014;16(10):23-30.

[*] **Corresponding Author; M. Ebrahimi-Mameghani (PhD)**
Address: Nutrition Research Center, School of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Golgasht Avenue, Sothern Azarbaijan, Tabriz, Iran.
Tel: +98 41 33357581-2
E-mail: ebrahimimamagani@tbzmed.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.10.3.1]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.10.23]

References

1. Law K, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease.Clin Liver Dis 2010; 14(4):591-604.
2. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25(8):883-9.
3. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease 1980; 55(7):434-8.
4. Smith BW, Adams LA. Non-alcoholic fatty liver disease.Crit Rev Clin Lab Sci 2011; 48(3):97-113.
5. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2008; 48(6):993-9.
6. Angulo P. nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002; 3649160:1221-31.
7. Dekker MJ, Su Q, Baker C, Rutledge AC, Adeli K. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab 2010; 299(5):685-94.
8. Collison KS[1], Saleh SM, Bakheet RH, Al-Rabiah RK, Inglis AL, Makhoul NJ, et al. Diabetes of the liver: the link between nonalcoholic fatty liver disease and HFCS-55. Obesity (Silver Spring) 2009; 17(11):2003-13.
9. Nomura K, Yamanouchi T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. J Nutr Biochem 2012; 23(3):203-8.
10.Anania FA. Non-alcoholic fatty liver disease and fructose: bad for us, better for mice. J Hepatol 2011; 55(1):218-20.
11. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7(5):251-64.
12. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertention, obesity and metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2007; 86(4):899-906.
13. Nseir W, Nassar F, Assy N. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroentrol 2010; 16(21):2579-88.
14. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. AM J Clin Nutr 1993; 58(5 Suppl):754S-65S.
15. Castelló A, Gumá A, Sevilla L, Furriols M, Testar X, Palacín M, et al. Regulation of GLUT5 gene expression in rat intestinal mucosa: regional distribution, circadian rhythm, perinatal development and effect of diabetes. Biochem J 1995; 309(Pt 1): 271-7.
16. Kaufmann NA, Kapitulnik J, Blondheim SH. Studies in carbohydrate-induced hypertriglyceridemia. Aspects of fructose metabolism. Isr J Med Sci1970; 1: 80-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5472896
17. Little JA, Birchwood BL, Simmons DA, Antar MA, Kallos A, Buckley GC, et al. Interrelationship between the kinds of dietary carbohydrate and fat in hyperlipoproteinemic patients. 1. Sucrose and starch with polyunsaturated fat. Atherosclerosis 1970; 11(2):173-81.
18. Birchwood BL, Little JA, Antar MA, Lucas C, Buckley GC, Csima A, et al. Interrelationship between the kinds of dietary carbohydrate and fat in hyperlipoproteinemicpatients. 2. Sucrose and starch mixed saturated and polyunsaturated fat. Atherosclerosis 1970; 11(2): 183-90.
19. Bantle JP, Laine DC, Thomas JW. Metabolic effects of dietary fructose and sucrose in type I and II diabetes subjects. JAMA 1986; 253(23):3241-6.
20. Turner JL, Bierman EL, Brunzell JD, Chait A. Effect of dietary fructose on triglyceride transport and glucoregulatory hormones in hypertriglyceridemic men. Am J ClinNutr 1979; 32(5):1043-50.
21. Savadkouhi F, HosseiniTabatabaei SMT, ShahabiNezhad S. The frequency of fatty liver in sonography of patients without liver disease background and its correlation with blood cholesterol and trigleceride.TabibShargh 2003; 5(3);177-83. [In Persion]

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.10.3.1]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.10.23]

22. Paschos P, Paletas K. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. Hippokratia 2009;13(1):9-19.
23. Vehmas T, Kaukiainen A, Luoma K, Lohman M, Nurminen M, Taskinen H. Liver echogenicity: measurement or visual grading? Comput Med Imaging Graph 2004; 28(5):289-93.
24. Asghari-Jafarabadi M, Mohammadi SM. Statistical Series: Summarizing and Displaying Data. Iran J Diabetes Lipid Disord 2013, 12(2):83-100. [In Persian]
Available at: http://www.magiran.com/view.asp?Type=pdf&ID=1116757&l=fa
25. Asghari-Jafarabadi M, Mohammadi SM. Statistical Series: Introduction to Statistical Inference (Point Estimation, Confidence Interval and Hypothesis Testing). Iran J Diabetes Lipid Disord 2013, 12(3): 173-92. [In Persian] Available at: http://ijdld.tums.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-1-17&slc_lang=fa&sid=1.
26. Asghari-Jafarabadi M, Soltani A, Mohammadi SM. Statistical Series: Tests for Comparing of Means. Iran J Diabetes Lipid Disord 2013, 12(4): 265-291. [In persion] available at: http://ijdld.tums.ac.ir/browse.php?a_id=5014&sid=1&slc_lang=fa
27. Coulston AM, Hollenbeck CB, Donner CC, Williams R, Chiou Y-AM, Reaven GM. Metabolic effect of added dietary sucrose on individuals with noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Metabolism 1985; 34(10):962-6.
28. Reiser S, Bickard MC, Hallfrisch J, Michaelis OE 4th, Prather ES. Blood lipids and their distribution in lipoproteins in hyperinsulinemic subjects fed three different levels of sucrose. J Nutr1981; 111(6):1045-57.
29. Antar MA, Little JA, Lucas C, Buckley GC, Csima A. Interrelationship between the kinds of dietary carbohydrate and fat in hyperlipoproteinemic patients. 3. Synergistic effects of sucrose and animal fat on serum lipids. Atherosclerosis1970; 11(2):191-201.
30. Nikkila EA. Influences of dietary fructose and sucrose on serum triglycerides in hypertriglyceridemia and diabetes. In: Sipple HL, McNutt KW; editors. Sugars in nutrition. NY: Academic Press; 1974. p:439-48.
31. Reiser S, Hallfrisch J, Michaelis OE 4th, Lazar FL, Martin RE, Prather ES. Isocaloric exchange of dietary starch and sucrose in humans. I Effects on levels of fasting blood lipids. AM J Clin Nutr 1979; 32(8):1659-69.
32. Emanuele MA, Abraira C, Jellish WS, DeBartolo M. Acrossover trial of high and low sucrose-carbohydrate diets in type II diabetics with hypertriglyceridemia. J AM Coll Nutr 1986; 5(5):429-37.
33. Carpo PA, Kolterman OG, Henry RR. Metabolic consequence os two-week fructose feeding in diabetic subjects. Diabetes Care 1986; 9(2):111-9.
34. Hallfrisch J, Reiser S, Prather ES. Blood lipid distribution of hyperinsulinemic men consuming three levels of fructose. AM J Clin Nutr 1983; 37(5):740-8.
35. Macdonald I. Interrilationship between the influence of dietary carbohydrate and fats on fasting serum lipids. Am J Clin Nutr 1967; 20(4):345-51.
36. Mann JL, Watermeyer GS, Manning EB, Randles J, Truswell AS. Effects on serum lipids of different dietary fat associated with a high sucrose diet. Clin Sci1973; 44(6):601-4.
37. Porikos KP, Van Ilallie TB. Diet-induced changes in serum transaminase and triglyceride levels in healthy adult men. Role of sucrose and excess calories. Am J Med 1983; 75(4):624-30.
38. Albrink JM, Ullrich IH. Interaction of dietary sucrose and fiber on serum lipids in healthy young men fed high carbohydrate diets. Am J ClinNutr1986; 43930:419-28.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.10.3.1]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.10.23]