



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

**DIYET İÇİNDE FRUKTOZ VERİLMESİNİN SIÇANLARDA
BÖBREK FONKSİYON BELİRTEÇLERİ, GLUKOZ
TAŞIYICILARI, İNSÜLİN VE İNFLAMASYON YOLAKLARI
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

ELİF BİLİM

FARMAKOLOJİ (ECZACILIK) ANABİLİM DALI

TEMMUZ 2019



**DİYET İÇİNDE FRUKTOZ VERİLMESİNİN SIÇANLARDA BÖBREK
FONKSİYON BELİRTEÇLERİ, GLUKOZ TAŞIYICILARI, İNSÜLİN VE
İNFLAMASYON YOLAKLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Elif BİLİM

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FARMAKOLOJİ (ECZACILIK) ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TEMMUZ 2019

ELİF BİLİM tarafından hazırlanan “DİYET İÇİNDE FRUKTOZ VERİLMESİNİN SIÇANLARDA BÖBREK FONKSİYON BELİRTEÇLERİ, GLUKOZ TAŞIYICILARI, İNSÜLİN VE İNFLAMASYON YOLAKLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Fatma AKAR

Farmakoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Başkan : Prof. Dr. Nuray ARI

Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Üye : Prof. Dr. M. Orhan ULUDAĞ

Farmakoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Tez Savunma Tarihi: 28/08/2019

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.



Elif BİLİM

28/08/2019

**DIYET İÇİNDE FRUKTOZ VERİLMESİNİN SIÇANLARDA BÖBREK FONKSİYON
BELİRTEÇLERİ, GLUKOZ TAŞIYICILARI, İNSÜLİN VE İNFLAMASYON
YOLAKLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**
(Yüksek Lisans Tezi)

Elif BİLİM

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2019

ÖZET

Bu çalışma kapsamında, diyet içinde yüksek fruktoz verilen sıçanların böbrek dokusunda: böbrek fonksiyon göstergeleri, glukoz taşıyıcıları, insülin sinyal yolu elemanı (IRS-1) ve inflamatuvar parametreler incelenmiştir. Bu çalışmada metabolik sendrom modeli, *Wistar* erkek sıçanlarda içme suyu içerisinde fruktoz (%20) verilmesi ile oluşturulmuştur. Böbrek fonksiyon göstergelerinden; üre, ürik asit, kreatinin ve total protein düzeyleri uygun kitler kullanılarak plazma ve böbrekte ölçülmüştür. Böbrek doku örneklerinde; SGLT2, GLUT5 ve IRS-1 protein düzeyleri Western Blot yöntemi ile belirlenmiştir. Plazma insülin düzeyleri ELISA kitleri kullanılarak belirlenmiştir. Çalışmanın amacına uygun olarak, sıçanların plazma ve böbrek doku örneklerinde inflamasyon göstergelerinden; TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve NFkB düzeyleri ELISA kitleri kullanılarak belirlenmiştir. Bu ölçümler sonucunda, yüksek fruktoz grubunda: böbrek fonksiyon göstergelerinden plazma üre ve ürik asit düzeyinin değişmediği, fakat kreatinin düzeyinin arttığı saptanmıştır. Plazma insülin düzeyinin anlamlı bir şekilde arttığı saptanmıştır. Western Blot çalışmalarında, fruktoz grubunun böbrek doku örneklerinde; insülin sinyal yolağı ana elemanlarından IRS-1 protein miktarında belirgin bir düşüş olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, glukoz taşıyıcılarından SGLT2 düzeyinde artış gözlenirken, GLUT5 protein miktarında herhangi bir değişiklik olmadığı bulunmuştur. Plazmada ölçülen inflamasyon faktörlerinden TNF- α , IL-6 ve NFkB düzeylerinin değişmediği, fakat IL-1 β ve IL-10 düzeyinin arttığı saptanmıştır. Böbrek dokusunda ölçtüğümüz inflamasyon faktörlerinden TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve NFkB düzeylerinin fruktoz grubunda istatistiki olarak anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. Bu bulgular, yüksek fruktoz diyetinin, böbrek fonksiyon göstergelerinden kreatin ve inflamatuvar faktörleri artırarak insülin sinyal yolunu baskılayabileceğini göstermiştir. Ancak, bu değişiklikler GLUT5'in ekspresyon seviyesindeki değişiklik ile ilişkili bulunmamıştır.

Bilim Kodu : 1018

Anahtar Kelimeler : Fruktoz, böbrek, metabolik sendrom, insülin rezistansı, inflamasyon, glukoz taşıyıcısı

Sayfa Adedi : 77

Danışman : Prof. Dr. Fatma AKAR

INVESTIGATION OF THE EFFECTS DIETARY FRUCTOSE ON RENAL
FUNCTION MARKERS, GLUCOSE TRANSPORTERS, INSULIN AND
INFLAMMATION PATHWAYS IN KIDNEY OF RATS.

(M. Sc. Thesis)

Elif BİLİM

GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES
July 2019

ABSTRACT

In this study, the effect of high-fructose feeding on kidney function indicators, glucose transporters, insulin signaling element (IRS-1) and inflammatory parameters in kidney of rats have been studied. In this study, a model of metabolic syndrome is induced by fructose given in drinking water (20%) in *Wistar* rats. Urea, uric acid, creatinine and total protein levels, which are renal function indicators, were measured in plasma and kidney using appropriate kits. Protein levels of SGLT2, GLUT5 and IRS-1 were determined by Western Blot method in kidney samples. Plasma insulin levels were determined using ELISA kits. In accordance with the purpose of the study, inflammatory markers, TNF- α , IL-1 β , IL-6 and NFkB levels were determined in the plasma and kidney tissue samples of rats using ELISA kits. As a result of these measurements it was determined that renal function parameters; plasma urea and uric acid levels were not change, but creatinine level was increased. Plasma insulin level was found significantly increased. In Western blot studies, a significant decrease was determined in the amount of IRS-1 protein, which is a main component of the insulin signaling path way, in the kidney tissue of the high-fructose feeding animals. However, it was determined that there was an increase in protein expression levels of glucose transporter, namely SGLT2 andt here was no change in protein expression levels of glucose transporter, namely GLUT5. It was determined that inflammatory parameters, TNF- α , IL-6 and NFkB levels measured in this study were not change; however IL-1 β and IL-10 levels was increased in the plasma samples of high-fructose feeding animals. On the other hand inflammatory factors, TNF- α , IL-1 β , IL-6 and NFkB levels were found to be increased significantly in the kidney of fructose treated rats. These findings showed that the high-fructose diet suppressed the insulin signaling pathway by increasing inflammatory factors and creatinine which is a renal function indicator. However, these changes were not associated with the change of the expression level of GLUT5.

ScienceCode : 1018

KeyWords : Fructose, kidney, metabolic syndrome, insulin resistance,
inflammation, glucose transporter

PageNumber : 77

Advisor : Prof. Dr. Fatma AKAR

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez dönemim boyunca çok değerli zamanını ilgisini bilgi ve tecrübesini benden hiç esirgemeyen, bilimsel çalışma anlayışını daha etkin bir şekilde kazanmama çok büyük katkısı olan çok değerli hocam ve danışmanım Sayın Prof. Dr. Fatma AKAR'a, tezimin başından beri tüm aşamalarında yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren kıymetli hocam Doç.Dr. Mehmet Bilgehan PEKTAŞ'a değerli kakıları ve yardımlarıyla destek olan Doç.Dr. Gökhan SADİ ve Arş. Grv. Dr. Halit Buğra KOCA'ya, tezimle ilgili konularda talep ettiğim her zaman bana sürekli yardımda bulunarak yol gösteren Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan Ecz. Esra ŞUMLU ve Ecz. Özge TURAN'a, sevgi ve anlayışını benden hiç esirgemeyen, tam bir güven ve destek veren eşim Ali BİLİM'e, bugünlere gelmemde anlayış destek ve sevgilerini üzerimden hiç eksik etmeyen ve sonsuz minnet duyduğum annem Ünzile GÖKÇE ile babam Gültekin GÖKÇE'ye ve kadim dostum Zeynep BİÇER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 02/2017-04 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Metabolik Sendrom.....	3
2.1.1. Metabolik sendrom prevalansı	4
2.1.2. Metabolik sendrom etkenleri	4
2.1.3. Metabolik sendrom ve diyet.....	4
2.2. Fruktoz	6
2.2.1. Fruktozun kimyasal yapısı	8
2.2.2. Fruktozun absorpsiyonu	10
2.2.3. Fruktozun metabolizması	10
2.2.4. Fruktozun atılımı.....	12
2.2.5. Fruktozun hormonal etkileri.....	12
2.2.6. Fruktozun patofizyolojik etkileri	13
2.3. Fruktoz, Metabolik Sendrom ve Böbrek.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1. Deney Hayvanları ve Diyet.....	35
3.2. Kimyasal Maddeler	35
3.3. Araç ve Gereçler	36

Sayfa

3.4. Yöntemler.....	36
3.4.1. Sıçanların ağırlık, günlük yem, sıvı tüketimi ve kalori alımı hesaplanması.	36
3.4.2. Biyokimyasal belirteçlerin analizi.....	36
3.4.3. Plazma total protein düzeylerinin ölçümü.....	37
3.4.4. Plazma glukoz düzeyinin ölçümü	37
3.4.5. Plazma insülin düzeyi ölçümü.	37
3.4.6. Plazma trigliserit düzeyi ölçümü.....	37
3.4.7. Plazma üre, ürik asit ve kreatinin düzeylerinin ölçümü	38
3.4.8. Böbrek dokusunda üre ve ürik asit düzeylerinin ölçümü	38
3.4.9. Western Blot yöntemi ile böbrekte SGLT, GLUT5 ve IRS-1 protein düzeylerinin belirlenmesi	38
3.4.10. Plazma ve böbrekte TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 ve NFkB düzeyi ölçümü	40
3.5. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
4.1. Sıçanların Ağırlık, Günlük Yem ve Su Tüketim Miktarları	41
4.2. Sıçanların Sol ve Sağ Böbrek Ağırlıkları.....	41
4.3. Böbrek Fonksiyon Parametreleri.....	42
4.3.1. Plazma ve böbrek doku örneğinde üre düzeyleri	42
4.3.2. Plazmada ve böbrek doku örneğinde ürik asit düzeyleri	43
4.3.3. Plazma kreatinin düzeyi	45
4.3.4. Böbrek doku örneğinde total protein düzeyi.....	45
4.4. Plazma Glukoz Düzeyi.....	46
4.5. Plazma Trigliserit Düzeyi	47
4.6. Plazma İnsülin Düzeyi	47
4.7. Western Blot Yöntemiyle Böbrekte Belirlenen Protein Düzeyleri	48
4.7.1. Böbrekte SGLT2 protein düzeyi	48

Sayfa

4.7.2. Böbrekte GLUT5 protein düzeyi	49
4.7.3. Böbrekte IRS-1 protein düzeyi	50
4.8. Plazma ve Böbrek Doku Örneğinde İnflamasyon Belirteçleri.....	51
4.8.1. Plazma ve böbrek doku örneğinde TNF- α düzeyi	51
4.8.2. Plazma ve böbrek doku örneğinde IL-1 β düzeyi	53
4.8.3. Böbrek doku örneğinde IL-6 düzeyi	55
4.8.4. Plazma ve böbrek doku örneğinde IL-10 düzeyi	55
4.8.5. Böbrek doku örneğinde NF κ B düzeyi.....	57
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	65
EKLER.....	73
EK-1. Etik Kurul İzni.....	74
EK-2. Tez Konusu Önerme.....	75
ÖZGEÇMİŞ	76

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. DSÖ ve IDF’ye göre metabolik sendrom tanı kriterleri..	3
Çizelge 2.2. Bazı besinlerin içerdiği fruktoz, glukoz ve sukroz miktarları	9
Çizelge 2.3. Obezite sınır değerleri.....	13
Çizelge 2.4. TÜİK verilerine göre Türkiye’de obezite prevalansının yıllara ve cinsiyete göre değişimi	14
Çizelge 2.5. Hipertansiyon düzeylerinin sınıflandırılması	25
Çizelge 4.1. Sıçanların ağırlık, günlük yem ve su tüketim miktarları	41
Çizelge 4.2. Sıçanların sol ve sağ böbrek ağırlıkları	42

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Besin kaynaklarından alınan fruktozun yüzde oranları.	7
Şekil 2.2. Glukoz ve fruktozun kimyasal yapısı	8
Şekil 2.3. Sukrozun kimyasal yapısı.....	9
Şekil 2.4. Fruktozun bağırsaktan absorpsiyonu	10
Şekil 2.5. Fruktozun metabolizması.....	12
Şekil 2.6. İnsülin sinyal kaskadı	18
Şekil 2.7. Fruktoz alımı ve endotel fonksiyon bozukluğunun sağlığa etkileri.....	24
Şekil 2.8. Fruktozla ilişkili ürik asit sentezinin şematik gösterimi	28
Şekil 3.1. Western Blot yöntemi ile protein ekspresyonun ölçümü.....	39
Şekil 4.1. Plazma üre düzeyleri.....	42
Şekil 4.2. Böbrek doku örneğinde üre düzeyleri.....	43
Şekil 4.3. Plazma ürik asit düzeyleri.....	44
Şekil 4.4. Böbrek doku örneğinde ürik asit düzeyleri.....	44
Şekil 4.5. Plazma kreatinin düzeyleri	45
Şekil 4.6. Plazma total protein düzeyleri	46
Şekil 4.7. Plazma glukoz düzeyleri.....	46
Şekil 4.8. Plazma trigliserit düzeyleri	47
Şekil 4.9. Plazma insülin düzeyleri.....	48
Şekil 4.10. Western Blot yöntemi ile sıçanların böbrek doku örneklerinde ölçülen SGLT2 protein ekspresyonunu gösteren temsili jel bantları	49
Şekil 4.11. Western Blot yöntemi ile sıçanların böbrek doku örneklerinde ölçülen GLUT5 protein ekspresyonunu gösteren temsili jel bantları.....	50

Şekil	Sayfa
Şekil 4.12. Western Blot yöntemi ile sıçanların böbrek doku örneklerinde ölçülen IRS-1 protein ekspresyonunu gösteren temsili jel bantları.....	51
Şekil 4.13. Plazma TNF- α düzeyleri.....	52
Şekil 4.14. Böbrek doku örneğinde TNF- α düzeyleri.....	53
Şekil 4.15. Plazma IL-1 β düzeyleri	54
Şekil 4.16. Böbrek doku örneğinde IL-1 β düzeyleri	54
Şekil 4.17. Böbrek doku örneğinde IL-6 düzeyleri.....	55
Şekil 4.18. Plazma IL-10 düzeyleri.....	56
Şekil 4.19. Böbrek IL-10 düzeyleri.....	56
Şekil 4.20. Böbrek doku örneğinde NF κ B düzeyleri.....	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
-----------------	--------------------

dL	Desilitre
g	Gram
kcal	Kilokalori
kg	Kilogram
mg	Miligram
µg	Mikrogram

Kısaltmalar	Açıklamalar
--------------------	--------------------

DNL	De Novo Lipogenez
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GLUT5	Glucose Transporter 5
IL-6	İnterlökin-6
IL-10	İnterlökin-10
IL-1β	İnterlökin-1 Beta
IR	İnsülin Reseptörü
IRS-1	İnsülin Reseptör Subsratı-1
NFκB	Nükleer Faktör Kabba B
SGLT2	Sodyum Bağımlı Glukoz Taşıyıcısı
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa

1. GİRİŞ

İnsanoğlunun bilim ve teknolojinin gelişimine paralel olarak hayatı kolaylaştırmak adına edindiği beslenme ve yaşam tarzı alışkanlıkları, beraberinde getirdiği çeşitli problemler nedeniyle, araştırmacıların üzerinde yoğunlaştığı konular arasında bulunmaktadır. Fast-food, hazır gıda ve şekerli meşrubat tüketim kültürünün arttığı fakat, fiziksel aktivitenin azaldığı günümüz toplumlarında metabolik sendrom görülme sıklığının artmasıyla; otoriteler, kaliteli yaşam standartlarının sağlanabilmesi ve sağlık maliyetlerinin azaltılabilmesi için bu alanda farkındalık çalışmaları yürütmektedir. Etkenleri, önlenmesi, tedavisi ve neden olabileceği diğer hastalıkların aydınlatılabilmesi açısından metabolik sendrom ile ilgili araştırmalar, günümüzde büyük önem taşımaktadır.

Tip II diyabet, kardiyovasküler sistem ve böbrek hastalıklarının gelişmesinde risk faktörü olan metabolik sendrom, temelinde insülin direnci, glukoz intoleransı, dislipidemi, obezite ve hipertansiyonun yer aldığı ciddi bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Genetik faktörler, hareketsiz yaşam gibi etkenlerin yanı sıra, yüksek fruktoz içerikli diyetin metabolik sendromun ana nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Metabolizması glukozunkinden farklı olan fruktoz, katabolik reaksiyonları, metabolitleri ve düzenleyici mekanizmaları ile çeşitli doku ve organların fonksiyonlarını bozarak metabolik sendromda risk unsuru olarak görülmektedir [1].

Deney hayvanlarında laboratuvarımızda yapılan çalışmalarda, yüksek fruktozlu diyetin inflamasyon eşliğinde, organlarda fonksiyon bozukluğuna yol açabileceğine işaret eden bulgular elde edilmiştir [2-4]. Yüksek fruktoz içeren diyetin, böbrek insülin sinyal yolağı ve glukoz taşıyıcıları üzerine etkisi halen iyi bir şekilde aydınlatılmamıştır. Böbrekte fruktozun oluşturabileceği inflamasyon, insülin sinyal yolağı ve ilişkili molekülleri baskılayıp, glukoz taşıyıcılarının ekspresyonunda değişiklik yapabilir.

Daha önceki araştırma ve yayınlanmış çalışma sonuçlarımıza [2-4] dayanarak taafımızca planlanan bu çalışmada, yüksek fruktoz içerikli beslenme sonucu oluşacak metabolik sendromun böbrekte moleküler düzeydeki etkilerini saptamak için, 15 hafta boyunca içme suyu içerisinde %20 fruktoz verilen sıçanlarda: böbrek fonksiyon belirteçleri, insülin sinyal yolağı elemanı (IRS-1) ve glukoz taşıyıcılarının ekspresyonu ile inflamasyon parametreleri araştırılmıştır. Yüksek fruktoz diyetinin neden olduğu metabolik sendroma

bağlı böbrekteki mekanizmaların aydınlatılması, günümüzün en önemli sağlık sorunlarından tip II diyabetin ve komplikasyonlarının tedavisi ya da önlenmesi için yeni önerilerin sunulmasına olanak sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; tip II diyabet, kardiyovasküler hastalık, alkolik olmayan karaciğer yağlanması (Nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD), gut ve kronik böbrek hastalığı gelişme riskine yol açabilen çeşitli tıbbi durumlardan oluşmakta [1,5] ve yükselen prevalansı ile önemli bir halk sağlığı sorunu olarak göze çarpmaktadır [6]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) metabolik sendromu, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci ile yüksek arteriyal basınç, yüksek plazma trigliserit ve/veya düşük plazma yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), obezite ve mikroalbuminürinin iki ya da daha fazlasının bir arada bulunduğu semptomlar kümesi olarak tanımlanmaktadır [1]. Çizelge 2.1'de DSÖ ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation; IDF)'nin metabolik sendrom tanı kriterleri yer almaktadır [7].

Çizelge 2.1. DSÖ ve IDF'ye göre metabolik sendrom tanı kriterleri [7].

Değişkenler	DSÖ'ye göre	IDF (yaş +16)'ya göre
Tanımlama kriteri	Tip II diyabet, insülin direnci veya bozulmuş açlık glukozu:110–125 mg/dL 'ne ek olarak 4 kriterden 2'sinin varlığı	Obeziteye ek olarak 4 kriterden 2'sinin varlığı
Obezite	Erkek: Bel-kalça oranı: > 0,90; Kadın: Bel-kalça oranı: > 0,85 ve/veya VKİ > 30 kg/m ²	Erkek: Bel çevresi ≥ 94 cm; Kadın: Bel çevresi ≥ 80 cm
Hipertansiyon	SKB ≥ 140 mmHg or DKB ≥ 90 mmHg veya antihipertansif ilaç tedavisi alıyor olmak	SKB ≥ 130 mmHg or DKB ≥ 85 mmHg veya antihipertansif ilaç tedavisi alıyor olmak
Hipertrigliseridemi	Trigliserit ≥ 150 mg/dL	Trigliserit ≥ 150 mg/dL veya yüksek trigliserit tedavisinde
HDL düzeyi	Erkek: HDL < 40 mg/dL; Kadın: HDL < 50 mg/dL veya düşük HDL tedavisi alıyor olmak	Erkek: HDL < 40 mg/dL; Kadın: HDL < 50 mg/dL veya düşük HDL tedavisi alıyor olmak

Çizelge 2.1. (devam) DSÖ ve IDF'ye göre metabolik sendrom tanı kriterleri [7].

Bozulmuş glukoz toleransı	Bozulmuş açlık glukozu: 110–125 mg/dL	Bozulmuş açlık glukozu ≥ 100 mg/dL veya tip II diyabet varlığı
---------------------------	---------------------------------------	---

VKİ, vücut kitle indeksi, SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı.

2.1.1. Metabolik sendrom prevalansı

Dünya genelinde metabolik sendrom prevalans aralığı; yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken ve metabolik sendrom tanımına bağlı olarak %10-84 arasında değişmektedir. Yaklaşık olarak dünya yetişkin populasyonunun %20-25'nin metabolik sendromla karşı karşıya olduğu tahmin edilmektedir [6]. Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri, Çin, Avrupa ve gelişmekte olan ülkelerdeki ergen nüfusun %10'undan fazlasını etkilemektedir [8].

2.1.2. Metabolik sendrom etkenleri

Metabolik sendromun etiolojisinde başlıca obezite ve yağ dağılımı bozuklukları, insülin direnci, vasküler, hepatik ve immünolojik moleküller gibi bağımsız etmenler ve bunlara ek olarak genetik yatkınlık ve çevresel risk faktörleri yer almaktadır. Tip II diyabet, hipertansiyon ve insülin direnci aile öyküsü, etnik köken ve yaşlılık metabolik sendrom gelişmesinde beklenen etkenler olarak sıralanabilir. Modern kent koşullarının getirdiği sedanter hayat tarzı, fiziksel aktivite azlığı ve beslenme alışkanlıkları gibi kontrol edilebilir çevresel nedenler hastalığın seyrini alevlendirmektedir [6].

2.1.3. Metabolik sendrom ve diyet

Yapılan birkaç büyük ölçekli klinik çalışmada metabolik sendromun önlenmesi ve tedavisinde yaşam tarzı modifikasyonlarının etkili olduğu gösterilmiştir. Günümüzde geniş çaplı ilaç sınıfı seçenekleri olsa da diyet değişikliği ve fiziksel aktivite artışı; tip II diyabet, metabolik sendrom ve diğer insülin direnci sendromlarının yönetiminde temel unsurlar olarak kabul görmektedir [9].

Metabolik sendrom, tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklıklarıyla; şişmanlık ve obezite arasında güçlü bir bağlantı söz konusudur [10]. Yüksek kalorili ve yağlı besinlerin aşırı tüketimi ile hareket azlığı pozitif enerji dengesi meydana

getirmektedir. Vücutta aşırı yağ birikimi olası kardiyovasküler ve metabolik bozuklukların erken habercisi olabilmektedir [11].

Batı tarzı diyet, yüksek oranda işlenmiş ve rafine edilmiş yiyecekler, kırmızı et, şeker, tuz ve yağ ve protein içeriğiyle karakterizedir. Bu tarz beslenme alışkanlığının, metabolik bozukluklar, tip II diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere obezite ile ilgili hastalıkların gelişimine önemli bir katkı olduğu kabul edilmiştir. Ayrıca, batı tarzı diyet, kronik böbrek hastalığı insidansının artması ile ilişkilendirilmiştir. Diyet faktörlerinin olumsuz kombinasyonu, steatoz, inflamasyon ve hipertansiyon eşliğinde renal vaskülarizasyonun ve hormonal regülasyonun bozulmasıyla böbrek hastalıklarına da yol açabilir [32].

Yapılan hayvan çalışmalarında, diyet içinde alınan fruktoz miktarı ile metabolik sendrom arasında belirgin bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. İnsanlarda hangi dozda fruktozun zararlı olduğu tam olarak bilinmemekle beraber, günlük alınan fruktoz miktarına dikkat edilmesi önerilmektedir. DSÖ eklenmiş şekerlerden gelen enerjinin günlük alınan toplam enerjinin %10'unu aşmaması gerektiğini belirtmektedir. Ancak, son önerisinde asıl hedeflenmesi gerekenin eklenmiş şekerden gelen enerji oranının %5'in altına çekilmesi olduğu vurgulanmıştır [12]. Amerikan Kalp Derneği tarafından eklenmiş şekerlerden gelen enerjinin kadınlarda 100 kkal/gün ve erkeklerde ise 150 kkal/gün'ü geçmemesi gerektiği rapor edilmiştir [13]. Ayrıca, ek bileşenlerin ve antioksidanların varlığı nedeniyle doğal kaynaklardan elde edilen fruktozun daha az zararlı olabileceğine inanılmaktadır [62].

Birçok sistematik derleme ve kontrollü deneylerde diğer karbonhidratlarla karşılaştırıldığında fruktozun izokalorik miktarda zararlı etkisinin olmadığı gözlenmiş hatta glisemik kontrol açısından faydalı bulunmuştur. Fakat, fruktoz içeren yüksek enerji kaynaklı beslenme deneylerinde ters etkiler saptanmıştır. Fruktozun ılımlı dozlarda direk olarak negatif metabolik etkileri olduğuna dair açık bir kanıt olmamasına rağmen yüksek dozlarda endişe uyandırmaktadır [14].

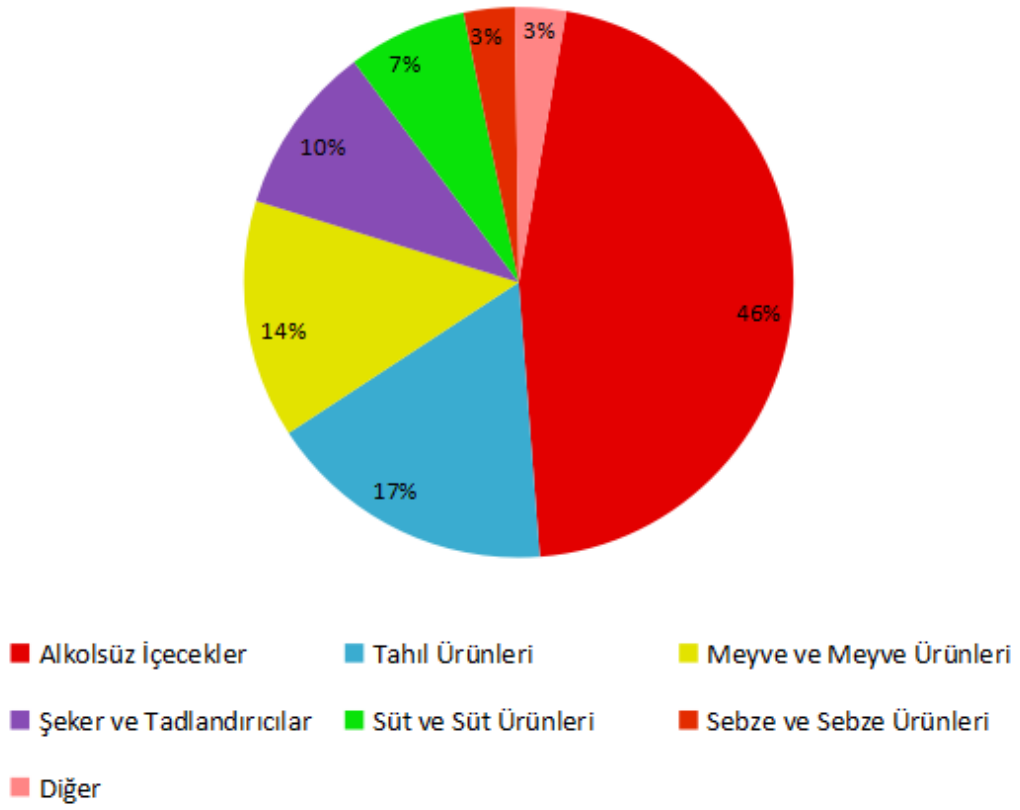
Fazla fruktoz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren gıdalar tüketmenin dünya çapında metabolik sendrom prevalansını arttırdığı rapor edilmiştir [1]. Fruktoz direk olarak lipit ve karbonhidrat metabolizmasını bozduğu gibi indirekt olarak da pozitif enerji dengesini

destekler. Böylece yine karbonhidrat ve lipit metabolizmasını bozucu faktörler olan vücut ağırlığında ve yağ oranında artış meydana gelir. Metabolik sendromun başlıca etkenlerinden olan obezite ve insülin direnci fruktoz tüketimiyle yakından ilişkilidir [10].

2.2. Fruktoz

Fruktoz, meyve ve sebzelerde monosakkarit olarak, sukrozda (glukoz ile birlikte) bir disakkarit olarak ve birçok bitkide oligosakkaritler ve polisakkaritler (fruktanlar) olarak bulunur. Aynı zamanda, yiyecek ve içecek için ilave bir tatlandırıcı ve farmasötik preparatlar, şuruplar ve çözeltiler içinde bir yardımcı madde olarak kullanılır [15]. Çerezleri yumuşatır ve ekmek kabuklarını kahverengi yapar [16]. Fruktozun diğer bir kaynağı da işlenmiş gıdalarda ve meşrubatlarda tatlandırıcı olarak yaygın kullanımı olan yüksek fruktozlu mısır şurubudur. Şekil 2.1'de bazı fruktoz içeren besin kaynaklarının oranları gösterilmektedir. Sukroz glukozu bağlı halde %50 fruktoz içerirken, yüksek fruktozlu mısır şurubu serbest halde %90'a kadar fruktoz içerebilir.

Kan seviyeleri benzer miktarda olduğunda fruktozun glisemik indeksi 32, glukozun glisemik indeksi 100 ve sukrozun glisemik indeksi 68'tir. Fruktoz sukrozdan daha büyük bir tatlandırıcı güce sahiptir. Bu nedenle daha az miktarlarda fruktoz gıdaları tatlandırmak için kullanılabilir. Son olarak, 3,75 kcal/g olan fruktozun kalorifik değeri, sukrozun kalorifik değeri (3,92 kcal/g)'dan biraz daha düşüktür [15].



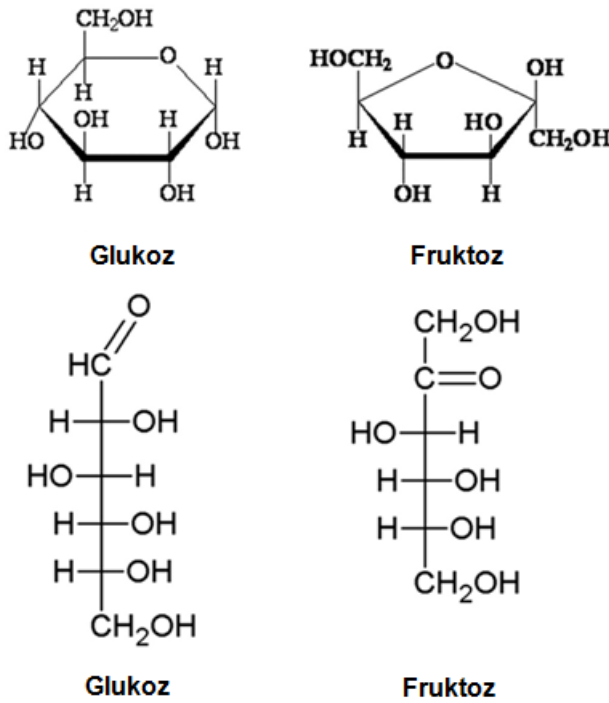
Şekil 2.2. Besin kaynaklarından alınan fruktozun yüzde oranları [14].

Fruktoz her zaman diyetimizde var olmuştur. Ancak tüketimi son 200 yılda belirgin bir şekilde artmıştır. Bu esas olarak endüstriyel yiyecek ve içeceklerde sukroz veya yüksek fruktozlu mısır şurubunun tüketiminden kaynaklanır [17].

1970'lerde izomeraz teknolojisinin gelişmesiyle mısır nişastası, alkolsüz içeceklerin ve diğer işlenmiş gıda ürünlerinin üretiminde kullanılan yüksek fruktozlu mısır şurubuna dönüştürülmüştür [63]. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ucuz [58,61,63], çok tatlı ve faydalı üretim özelliklerine sahiptir [63].

2.2.1. Fruktozun kimyasal yapısı

Karbonhidratların en küçük alt birimini oluşturan monosakkaritlerden glukoz ve fruktoz aynı kimyasal formüle sahip olmalarına rağmen, fruktoz yapısında yer alan bir hemiketal grup ile polihidroksiketon; glukoz ise içerdiği bir hemiasetal grubuyla aldoz yapıda bir moleküldür. Bu basit gibi görünen yapısal ayrılık, fruktozun hücresel fonksiyonlar ve hastalık süreçleri üzerine etkisinin, absorpsiyon ve metabolizma ile ilgili temel özellikler açısından glukozunkinden tamamen farklı olmasını açıklayabilir [19]. Glukozdan farklı olarak, fruktoz insan vücudunun tüm hücreleri tarafından doğrudan bir enerji kaynağı olarak kullanılamaz ve karaciğer, barsak ve böbreklerde glukozu, laktata veya yağ asitlerine dönüştürülmesine ihtiyaç duyar [17]. Şekil 2.3’de fruktoz ve glukozun açık kimyasal formülleri gösterilmiştir.



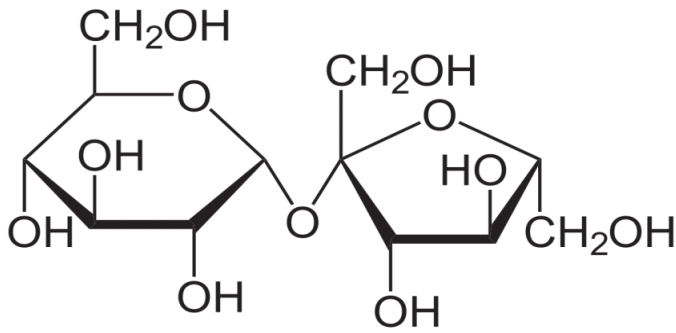
Şekil 2.2. Glukoz ve fruktozun kimyasal yapısı [19].

Kristalize halde renksiz, kokusuz ve suda kolay çözünen katı bir molekül olan fruktoz [20]; genellikle glukozla birbirine yakın miktarlarda çoğu meyve sebze de birlikte bulunmaktadır. Çizelge 2.2’de bazı karbonhidrat kaynaklarının içerdiği şeker oranları sıralanmıştır. Fruktoz, sukroz kaynağı olan bitkilerde ise glukozla eşit miktarda ve bağlı

halde bulunmaktadır. Şekil 2.3'de sukrozun açık formülü ile gösterimi yer almaktadır.

Çizelge 2.2. Bazı besinlerin içerdiği fruktoz, glukoz ve sukroz miktarları [21].

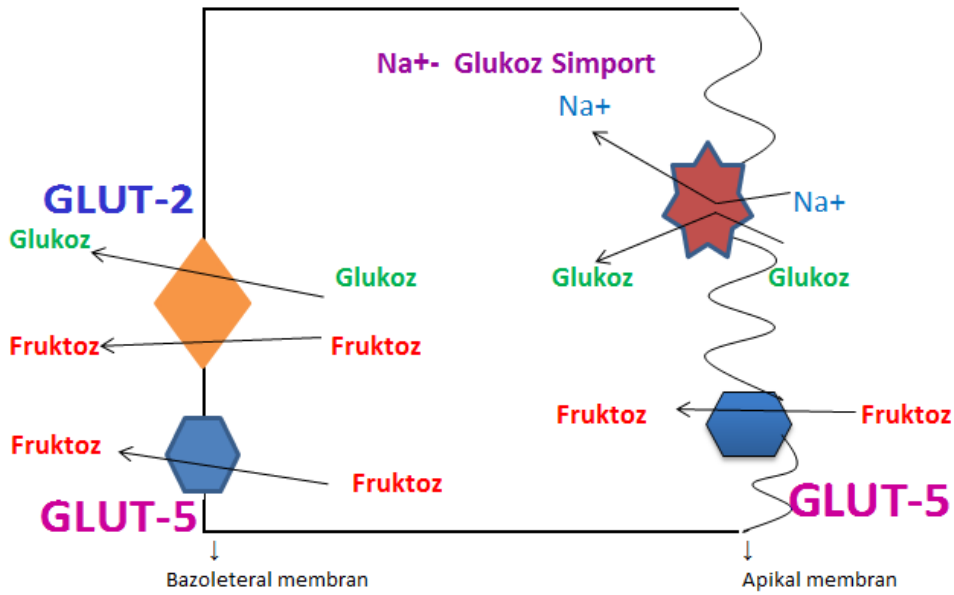
Besin (100g)	Fruktoz / 100g	Glukoz / 100g	Sukroz / 100g
Bal	40,9	35,75	0,89
Vişne	5,37	6,59	0,15
Karpuz	3,36	1,58	1,21
Hurma	31,95	33,68	0,53
İncir (kuru)	22,93	24,79	0,07
Esmer şeker	1,11	1,35	94,56
Toz şeker	0	0	97,81
Şeftali	4,53	1,95	4,76
Kavun	1,87	1,54	4,35
Üzüm	8,13	7,20	0,15
Karnabahar	0,97	0,94	0
Havuç	0,55	0,59	3,59
Ispanak	0,15	0,11	0,42



Şekil 2.3. Sukrozun kimyasal yapısı [20].

2.2.2. Fruktozun absorpsiyonu

Diyetle alınan fruktoz öncelikle midenin fırçamsı kenar membranına gelir. Ardından duodenum ve jejunumdan barsak epitel hücrelerinin (enterosit) apikal membranında bulunan fruktoz taşıyıcısı (GLUT5) yardımıyla emilir [19]. GLUT5, glukoz ve galaktoz taşıma yeteneğine sahip olmadığından sadece fruktoza özgü bir taşıyıcıdır [22,23]. Diyetle aldığımız fruktozun GLUT5 mRNA ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir [23]. Glukoz ise sodyum bağımlı glukoz taşıyıcısı (SGLT) ile bağırsaktan emilmektedir. Fruktoz ve glukoz; karaciğer ve diğer organlara ulaşabilmek için enterositin bazolateral membranında bulunan glukoz taşıyıcısı 2 (GLUT2) vasıtasıyla kan dolaşımına katılırlar [11,19]. Şekil 2.5’de fruktoz ve glukozun bağırsaklardan emilimi gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Fruktozun bağırsaktan absorpsiyonu [41].

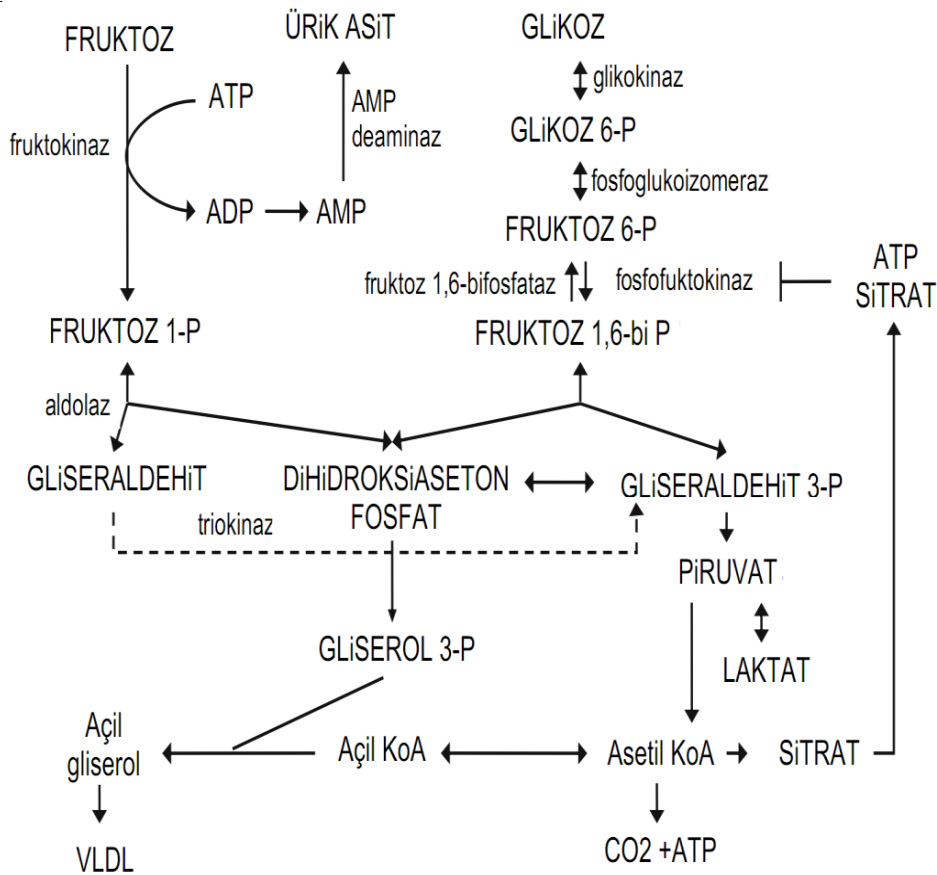
2.2.3. Fruktozun metabolizması

Fruktoz ile glukozun metabolizması birbirlerinden oldukça farklı noktalara sahiptir. Glukoz hepatositlere ve diğer birçok hücreye glukoz spesifik insülin bağımlı taşıyıcı (GLUT4) aracılığıyla alınırken, fruktoz hücre içine insülin bağımlı olmayan bir şekilde GLUT5 ile girmektedir. GLUT5 insüline cevap vermediğinden fruktoz alımı

engellenemez. GLUT5 karaciğere ek olarak böbrek, iskelet kası, testis, yağ dokusu ve beyinde bulunmaktadır [19].

Glukoz hepatositlerde glukokinaz enziminin aktivitesiyle glukoz-6-fosfata dönüştürülür. Glukoz-6-fosfat; glikojene dönüşebilir, pentoz fosfat yolağı ile ileri metabolizasyona uğrayabilir, glikolize uğrayarak lipid, aminoasit, piruvat meydana getirebilir ya da trikarboksilli asit (TCA) döngüsüne girerek enerji üretebilir [11,19]. Glukoz konsantrasyonu kanda artınca pankreas β hücrelerinden insülin salınarak glukoz alımı engellenir. Fruktoz ise, hücre içinde glukozdan farklı olarak fruktokinaz enzimi ile fruktoz-1-fosfata fosforillenir. Fruktoz-1-fosfat aldolaz B enzimi aktivitesiyle gliseraldehit ve dihidroksiaseton fosfata ayrılır. Bu iki molekül daha sonra gliserol-3-fosfat veya gliseraldehit-3-fosfata dönüştürülebilir. Ya da bu triozlar fosfolipit ve triaçilgliserol sentezi için daha fazla metabolize olabilirler. Gliserol-3-fosfat çok düşük ağırlıklı lipoprotein (VLDL) için kullanılan açilgliserol molekülleri üretebilir [11,19,24]. Gliseraldehit-3-fosfat TCA döngüsü boyunca piruvat, asetil-koenzim A, ATP ve sitrat üretmek üzere glikolizi yeniden aktive edebilir [11,19]. Ayrıca, sitozolik asetil-koenzim A uzun zincirli yağ asitleri ve de novolipogenez (DNL) için karbon sağlayabilir [11,19,24]. Şekil 2.5'de fruktozun metabolizması şematize edilmiştir.

Fruktoz metabolizmasında önemli noktalardan ilki gliserol-3-fosfatın glikoliz içine glikokinaz ve glukoz-6-fosfatın iki sınırlayıcı basamağını atlayarak girmesidir. İkinci önemli nokta ise, insülin ve sitrattan bağımsız olan fruktokinazın [ketoheksokinaz (KHK)] devamlı bir aktivasyonla ve herhangi bir negatif geri bildirime kulak asmadan hareket etmesidir [11,19]. KHK, KHKA ve KHKC olmak üzere iki izoformdur. KHKC temel hepatik formdur ve glikokinazdan 10 kat aktiftir. Dolayısıyla KHK, yüksek fruktoz metabolizmasıyla hücre içi ATP ve fosfat seviyelerini hızla tüketir. Adenozindifosfat (ADP) ve adenozin monofosfat (AMP) havuz miktarını artırır [19].



Şekil 2.5. Fruktozun metabolizması [25].

2.2.4. Fruktozun atılımı

Glukoz, glomerullerden süzöldükten sonra sodyum glukoz bağımlı taşıyıcılar (SGLT1 ve SGLT2) aracılığıyla proksimal tübüllerden tamamen geri emilir. Glukozdan farklı olarak, oral fruktoz alımı sonrası dikkate değer miktarda fruktoz, insan ve kemirgenlerin idrarında ölçülebilir. Glomerullardan süzölen fruktozun yaklaşık yarısı fruktoz taşıyıcıları (SGLT5, GLUT5 ve GLUT2) üzerinden proksimal tübüllerden geri emilir ve metabolize edilir. Kalan süzöntü ise idrarla atılır [26].

2.2.5. Fruktozun hormonal etkileri

Fruktozun hormonal etkileri glukozdan farklıdır. Fruktoz alımını takiben, pankreasın, fruktozun pankreas içine alımını sınırlayan GLUT5 taşıyıcılarını içermemesi ve fruktozun, insülin sekresyonunu indükleyen gastrik inhibitör peptid salınımını uyarmamasından dolayı insülin seviyelerinde bir artış meydana gelmez. Glukozun aksine, doyumluğu işaret eden bir hormon olan leptin seviyeleri, fruktoz tüketiminden sonra artmaz. Fruktoz ayrıca,

glukoz homeostazını düzenleyen yağ dokusu tarafından üretilen bir hormon olan plazma adiponektini de arttırabilir [25].

2.2.6. Fruktozun patofizyolojik etkileri

Fruktoz ve obezite

Günümüz teknolojisindeki gelişmeler, yaşamı kolaylaştırmakla birlikte, günlük hareketleri önemli ölçüde kısıtlamıştır. Psikososyal koşullar, sedanter yaşam, aşırı enerji içerikli beslenme, özellikle de fruktoz tüketimi obezitenin başlıca nedenleri arasındadır.

Obezite genel olarak bedenin yağ kütlesinin, yağsız kütleyle oranının aşırı artması sonucu boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının arzu edilen düzeyin üstüne çıkmasıdır. Çizelge 2.3.'de sınır değerleri gösterilen obezite, VKİ hesaplanarak sınıflandırılmaktadır [27].

Çizelge 2.3. Obezite sınır değerleri [27].

Sınıflandırma	VKİ kg/m ²
Zayıf	< 18,5
İdeal kilolu	18,5 – 24,9
Fazla kilolu	25,0 – 29,9
Hafif obez	30 – 34,9
Orta derecede obez	35 – 39,9
Morbid obez	≥ 40
Süper obez	≥ 50

Obezite günümüzde gelişmiş ve gelişmekte ülkelerin en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Dünya çapında hâlihazırda bir milyardan fazla kişinin obez olduğu tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite sıklığı 66 milyondan fazla obez birey ile yetişkinlerde %33,8 ve son 30 yılda %40 artış göstermiştir. Avrupa ülkelerinde ise obezite %20 ila %30 arasında değişen bir prevalansa sahiptir [28].

Ülkemizde boy ve kilo değerleri kullanılarak hesaplanan vücut kitle indeksi incelendiğinde; 15 yaş ve üstü obez bireylerin obezite oranı 2008 yılında %15,2 iken 2016 yılında %19,6 olmuştur [29,30]. Cinsiyet ayrımında bakıldığında; 2016 yılında kadınların %23,9'unun obez, %30,1'inin ise obez öncesi olduğu görülmüştür. Erkeklerde ise bu

oranların sırasıyla, %15,2 ve %38,6 olduğu gözlenmiştir [30]. Çizelge 2.4’de Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre Türkiye’de obezite prevalansının yıllara ve cinsiyete göre değişimi yer almaktadır.

Çizelge 2.4. TÜİK verilerine göre Türkiye’de obezite prevalansının yıllara ve cinsiyete göre değişimi [29, 30].

Yıl	Cinsiyet	Düşük Kilolu	Normal Kilolu	Fazla Kilolu (Obez Öncesi)	Obez
2008	Erkek	2,7	48,1	36,9	12,3
	Kadın	5,9	48,2	27,4	18,5
	Toplam	4,2	48,2	32,4	15,2
2010	Erkek	3,5	46,1	37,3	13,2
	Kadın	5,9	44,7	28,4	21,0
	Toplam	4,7	45,5	33,0	16,9
2012	Erkek	2,7	44,7	39,0	13,7
	Kadın	5,1	43,6	30,4	20,9
	Toplam	3,9	44,2	34,8	17,2
2014	Erkek	2,8	43,7	38,2	15,3
	Kadın	5,5	40,7	29,3	24,5
	Toplam	4,2	42,2	33,7	19,9
2016	Erkek	2,5	43,8	38,6	15,2
	Kadın	5,6	40,4	30,1	23,9
	Toplam	4,0	42,1	34,3	19,6

Tüm obez insanlarda metabolik sendrom gelişmemesine rağmen, obezite insidansının artması, birçok hastada tip II diyabet, glukoz intoleransı, insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, proteinüri ile birlikte nefropati, kardiyovasküler hastalık, obsrükatif uyku apnesi, NAFLD ve nonalkolik steotik hepatit, polikistik over sendrom ve bir miktar kanser riskinde artışı içeren geniş spektrumlu bir salgın olarak görülmektedir [31].

10 hafta boyunca ya glukoz ya da fruktoz içeren içecek verilen insan deneklerle yapılan bir çalışmada, her iki grubun da deney sırasında benzer ağırlık artışı gösterdiğini ancak visceral adipozitenin sadece fruktoz tüketen deneklerde anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Visceral yağlanma, obezite ve böbrek hastalığı arasındaki ilişkide önemli

bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Kendi başına VKİ yerine visceral adipozite, metabolik sendromu içeren risk faktörlerinin en önemli prediktörü gibi görünmektedir ve artan bir literatür yapısı, metabolik sendromun kronik böbrek hastalığı için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir [33].

Fruktozun en zararlı yönlerinden biri, DNL yoluyla hepatositler içindeki yağ asitlerine dönüştürülebilmesidir. Kemirgenlerde, yüksek fruktozlu bir diyetin (%60 fruktoz), hepatoselüler lipitleri arttırdığı ve birkaç gün içinde hepatik DNL'yi uyardığı gösterilmiştir. Bu tür diyetler uzun bir süre boyunca sürdürüldüğünde, yüksek fruktoz veya sukroz diyetleri, intramioselüler lipidlerin birlikte birikmesiyle hepatik stenoz ve tüm vücut insülin direncini indükleyecektir [11].

Fruktozla tatlandırılmış içeceklerin öğünlerde tüketilmesi, glukozla tatlandırılmış içeceklere kıyasla daha hızlı ve uzun süreli plazma trigliseritlerinin yükselmesine neden olduğu saptanmıştır. İnsülin, leptin ve muhtemelen ghrelin hormonları, enerji dengesinin uzun süreli düzenlenmesinde merkezi sinir sistemine anahtar sinyaller olarak işlev gördüğünden, fruktoz oranı yüksek diyetlerin kronik tüketimiyle, dolaşımdaki insülin ve leptinin azalması ve artan ghrelin konsantrasyonları, kalori alımının artmasına, kilo alımına ve obeziteye neden olabilir [62].

Visual Analog Scale (VAS) kullanılarak, 21 yaşından büyük, 17 sağlıklı bireyle yapılan ve bir yıl süren araştırmada, aşırı yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketimiyle aşırı tam buğdaylı gıda tüketimi iştah yönünden karşılaştırılmıştır. Kişilerin her diyetten 24 saat sonrası sabahları açlıkla ilgili ne hissettikleri, yemeğe karşı iştahları, neden ne kadar tüketmek istedikleri ve düşüncelerinin ne kadarının yemekle ilgili olduğu puanlanarak açlıkla ilgili özellikleri kaydedilmiştir. Yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketen bireylerin sabah açlık skorları diğer gruba göre daha yüksek çıkmıştır [34].

Bazı incelemeler hem fruktoz hem de yüksek fruktozlu mısır şurubunun çocuklar ve yetişkinler tarafından alınmasının, artan obezite ve metabolik sendrom riski ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, yayınlanan tüm meta-analizler istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı bildirmemiştir. Son zamanlarda, yapılan bir araştırmada fruktozun izokalorik olarak alındığında diğer karbonhidratlar ile karşılaştırıldığında kilo alımına neden olmadığı kontrollü bir diyet denemelerinin meta-analizinde gösterilmiştir.

Buradan ağırlık kazancının bir marker olarak kullanımı tartışmalıdır. Çünkü merkezi yağ birikimi ve insülin direnci gibi vücut ağırlığının ötesindeki diğer fruktoz etkileri daha önemli olabilir [62].

Fruktoz, insülin direnci ve diyabet

İnsülin, böbrek fonksiyonu da dahil olmak üzere çeşitli metabolik süreçleri etkileyen önemli bir hormondur. İnsülinin etkisindeki bozulma, hedef dokuda insülin direncine yol açar. Reseptör sonrası insülin sinyalleşmesindeki kusurların yanı sıra, reseptör seviyesindeki bozulma, hedef dokunun insülin duyarlılığını önemli ölçüde etkileyebilir. Böbrek, insülinin bilinen bir hedefidir; Bununla birlikte, böbreğin “insülin direnci” geliştirip geliştirmediği tartışmalıdır. İnsülin reseptörü ekspresyonunun ve fonksiyonunun düzenlenmesi, karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu gibi büyük metabolik dokularda çok iyi çalışılmıştır. İnsülin direncinin böbrekteki fizyolojik önemi son zamanlarda netleşmeye başlamıştır [78].

Metabolik bir hormon olan insülinin salgılanması, hayvanlarda yakıt homeostazının düzenlenmesinin merkezidir. İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarında bulunan β hücreleri olarak bilinen özel hücreler tarafından damar içine salınır. Bu "yakıtı algılayan" β hücreleri, genellikle bir karbonhidrat içeren öğün yutulduktan sonra ortaya çıkan yüksek kan glukoz seviyelerine yanıt olarak insülini salgılar [75].

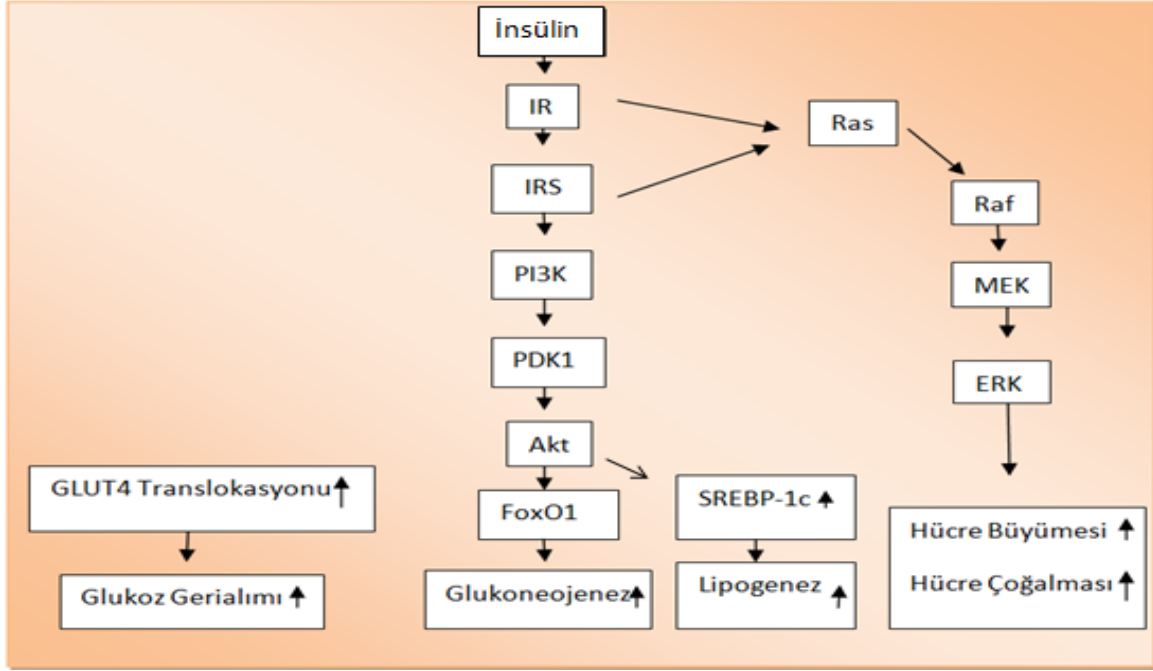
İnsülin, karaciğerde, glikoneogenez inhibisyonu, glikojen sentezinin başlatılması ve DNL'in aktivasyonundan sorumludur. Kas ve yağ dokusunda glukoz alımını uyarır [35]. İnsülin böbreğin birçok tübül segmentinde; proksimal tübülde, Henle kulpunun çıkan kolunda, distal kıvrımlı tübülde ve kortikal toplayıcı kanalda sodyum geri alımını stimüle eder [36].

Diyabetes mellitus, iki ana hücrel substrat olan karbonhidratların ve lipidlerin metabolizmasını etkileyerek metabolik yolların bozulmasına ve zararlı metabolitlerin oluşmasına neden olan en yaygın metabolik bozukluktur. Diyabetes mellitus prevalansı, büyük ölçüde modern insan yaşam tarzındaki büyük değişikliklerden dolayı dünya çapında hızla artmaktadır. Kontrolsüz diyabette, dokularda ve organlarda diyabetik komplikasyonlar gelişir, organ fonksiyonlarına müdahale vardır ve muhtemelen toplam

organ yetmezliği ile sonuçlanır. Diyabetes mellitusun altta yatan moleküler mekanizmalarını aydınlatmayı amaçlayan birçok in vitro ve in vivo çalışmaya rağmen, kesin patofizyoloji tam olarak anlaşılmamıştır. Bununla birlikte, insülin direnci, beta hücre disfonksiyonu ve düşük dolaşım insülin seviyeleri ile apoptoz, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamasyon dahil olmak üzere bir dizi mekanizma diyabetin patofizyolojisine dahil edilmiştir [76].

Amerikan Diyabet Derneği'ne göre diyabet üç gruba ayrılır. Tip I diyabet veya insüline bağımlı diyabetes mellitus, tüm diyabetik vakaların %5-10'unu oluşturur ve pankreasta salgılanan β hücrelerinin otoimmün insülin yıkımından kaynaklanmaktadır. Tip II diyabet veya insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus, diyabetik vakaların %90-95'ini oluşturur ve hedef dokularda insülin direnci ile birlikte β hücre kaybı ve disfonksiyonu kombinasyonundan kaynaklanır [76]. Tip II diyabet, vücut dokularının insüline hassasiyetinin azalması ile birlikte pankreas β hücresinin yeterli miktarda insülin sağlamada aciz kalmasının sonucudur [52]. Tip II diyabet hiperglisemi, insülin direnci ve insülin sekresyonunda bir bozulma ile karakterizedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde önde gelen ölüm nedenlerinden biri olan diyabet, dünya genelinde 200 milyondan fazla insanı etkilemektedir. ABD'de yetişkinler arasında diyabet prevalansı yüzde 4,4 ila 17,9 arasında değişmektedir [62]. Gebelik diyabeti, tanım gereği gebe kadınlarda ve büyük ölçüde hormonal değişimlere ikincil insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan başka bir diyabet türüdür [76].

İnsülinin aktivitesi, IR'ye bağlanmasıyla başlar ve sinyal iletim yolu üzerinden gerçekleşir. Sinyal, insülin reseptör substratı (IRS) üzerinden fosfoinozitol 3-kinaz (PI3K) ve fosfoinositid-bağımlı kinaz-1 (PDK1)'e gelerek Akt'ın fosforilasyonuna yol açar. Fosforile Akt, protein sentezi, hücrenin hayatta kalımı, transkripsiyon ve glikojen sentezi gibi hayati sinyalleri düzenler. IRS'nin IRS1'den IRS4'e kadar dört alt tipi vardır. Bunlardan IRS-1 ve IRS-2 insülin sinyal yolağının başlıca mediyatörleridir [37]. Mitojen-Aktive Protein Kinaz (MAPK)/Ekstraselüler Sinyal-Regüle Kinaz (ERK) yolağı da insülinin başlattığı diğer transdüksiyon yolağıdır. Kısmen IRS aracılı sinyal ve kısmen de IR'nin direk olarak sinyal gönderdiği Shc geni emrinde başlıca hücre büyümesi ve çoğalmasının düzenlenmesini sağlar [38]. Şekil 2.6'da insülin sinyal yolağı şematize edilmiştir.



Şekil 2.6. İnsülin sinyal kaskadı [39].

İnsülinin etkisinin zayıfladığı hedef organ ve dokularda insüline yeterli yanıt alınamadığı durumlarda insülin direncinden bahsedilmektedir. İnsülin duyarlılığı ve salınımı birbiriyle bağlantılıdır. İnsülin direncinde glukoz ve lipid dengesi için insülin sekresyonunda artışa ihtiyaç vardır. Glukoz ve lipid metabolizması, daha çok mitokondriye bağımlıdır. Mitokondriyal disfonksiyon, insülin direnci gelişiminde önemli role sahiptir [39]. İnsülin direnci, tip II diyabet ve metabolik sendrom gibi birçok metabolik rahatsızlıkta bulunur ve birçok metabolik bozulmadan sorumludur [76].

Karaciğer, damarlar ve iskelet kası üzerinde bulunan ve insülinin etkisine aracılık eden IRS düzeyi, metabolik sendrom, obezite, diyabet, hipertansiyon gibi pek çok hastalık varlığında değiştiği gözlemlenmiştir. IRS, aktive edilmiş IR'ne bağlanarak fosforile edilir. Ardından sinyal ileti yolağını tetikleyerek hepatik glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol alır [40].

Yüksek fruktoz tüketiminin artmış DNL ile karaciğer ve hepatik steatozda artmış lipid birikimine yol açabilmesi ve bunun da diaçil gliseroller ve seramid gibi lipid metabolitlerini yüksek seviyelere ulaştırmasıyla insülin sinyal iletimi engellenebilir ve insülin direnci gelişebilir [19]. Fruktozun neden olduğu trigliseritlerin hücre içi birikimi, insülin sinyalini azaltan insülin reseptör substratı-1 (IRS-1)'in daha yüksek bir serin /

treonin fosforilasyonuna yol açar [42].

Hepatik steatoz, artan yağ asidi akışı, artan DNL ve yağ asitlerinin oksidasyonunun azalmasından kaynaklanır. İnsanlarda, artmış DNL, doğrudan yüksek fruktoz tüketimi ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, fruktozun, artan açlık hepatik glukoz üretimi ve azaltılmış glukoneojenez ile yansıtıldığı gibi, hepatik insülin duyarlılığını etkileyebileceğini göstermiştir [19].

Spontan Diyabetik Tori sıçanlarla yapılan bir çalışmada, yüksek miktarda verilen fruktoz diyetinin normal sıçanlarda, metabolik sendrom bileşenlerini geliştirdiği, insülin direncini indüklediği, trigliserit miktarını ve kan basıncını artırdığı ve hiperürisemiye neden olduğu saptanırken, diyabet modeli sıçanlarda diyabet komplikasyonlarında artışa yol açtığı gösterilmiştir [43].

Laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada, içme suyunda %20 yüksek fruktozlu mısır şurubu verilen sıçanların karaciğerindeki IRS-1, IRS-2, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), Sirtuin 1 (SIRT1) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ifadeleriyle birlikte lipid sentezi ve birikimini etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. 12 hafta boyunca alınan yüksek fruktozlu mısır şurubu, sıçanların karaciğerinde trigliserit içeriğini artırmış ve yağ asidi sentaz ve sterol düzenleyici element bağlayıcı protein (SREBP-1c)'in up-regülasyonu ile bağlantılı olarak hafif mikroveziküler steatoza neden olmuştur. Ayrıca, yüksek fruktozlu mısır şurubu diyeti, IRS-1, eNOS ve SIRT1 mRNA / proteinlerinin hepatik ekspresyon seviyelerini bozmuştur, ancak iNOS seviyesini değiştirmemiştir [44].

Fruktozun kan lipid profiline etkisi

Dislipidemi, lipoproteinlerin sayısal fazlalığı ya da eksikliği ile işlevsel bozukluklarını tanımlayan ve bir tanı olarak değil, sadece bir laboratuvar bulgusu olarak kullanılan bir kavramdır.

Fruktoz tüketimi plazma trigliseritlerin konsantrasyonlarını, karaciğerdeki lipidlerin dönüşüm oranını ve trigliseritlerin salgılanmasını artırır. Bu da lipogenezin fruktoz tarafından tetiklenen anahtar bir faktör olabileceğini düşündürür [42]. Fruktoz alım hızındaki bir artış, DNL için substratı üretir [42,45]. Trigliseritlere veya diğer lipidlere

katılan yağ asitleri, NAFLD'de önemli olan artmış VLDL sentezi ile ilişkilidir. Ayrıca, hepatik DNL indüklendiğinde, yeni lipitler sentezlenir, esterlenmemiş yağ asitleri yeniden esterlenir ve hepatik lipid oksidasyonu azalır. Bu olaylar, karaciğerde “giren” ve “çıkan” lipit miktarında bir dengesizlik yaratarak intrahepatik yağ birikimine yol açar [42].

Hiperlipidemi, yani plazmada yağ asitleri, trigliserit ve VLDL-trigliserit konsantrasyonunun artması, karaciğer dışındaki organ ve dokularda trigliserit birikimine neden olmaktadır. Fruktozun indüklediği lipotoksisite NAFLD, lipid birikimi, iskelet kasında otofaji, kardiyak disfonksiyonu, adipoz inflamasyonu, kronik böbrek hastalığı, pankreatik işlet disfonksiyonu, beyin oksidatif stres ve inflamasyonuna yol açmaktadır [1].

28 gün yüksek fruktozlu mısır şurubu verilen dişi sıçanlarda reproduktif organlarda lipit birikiminin araştırıldığı çalışmada, vücut ağırlığı değişimlerinde kontrol ve yüksek fruktozlu mısır şurubu grubunda fark olmadığı tespit edilmiştir. Fakat yüksek fruktozlu mısır şurubu grubunda böbreğin mutlak ve göreceli ağırlığı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, distal bölgelerinde de daha fazla kıvrım gözlenmiştir. Yüksek fruktozlu mısır şurubu grubunun karaciğer örneklerinde fazlaca yağ içeren kofullara rastlanmıştır. Elde edilen veriler ışığında yüksek fruktozlu mısır şurubunun karaciğer ve böbrekte lipit birikimi gibi ters etkilere neden olduğu sonucuna varılmıştır [46].

Uzun süreli ve çok sayıda kişinin dahil edildiği bir çalışmada, şekerli içecek tüketenlerde kilo artışı, metabolik sendrom, tip II diyabet, karaciğer yağlanması ve hipertansiyon görülme sıklığının arttığı bulunmuştur. Karaciğer yağlanması saptanan kişilerde, günlük şekerli içecek tüketiminin sağlam kişilerden iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir [47].

Yüksek fruktozlu mısır şurubunun metabolik bozukluklarla ilişkili vasküler ve endotel fonksiyon üzerine etkilerini incelediğimiz bir çalışmada, içme suyunda %20 yüksek fruktozlu mısır şurubu verilen sıçanların kan basınçlarında, insülin, serum trigliserit ve VLDL seviyelerinde artış gözlemlenmiştir [48].

Fruktoz ve inflamasyon

Oksidatif stres; endotel hücre disfonksiyonu, ateroskleroz, vasküler kalsifikasyon ve bozulmuş miyokardiyal enerji dahil olmak üzere, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6)

ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)'nın üretimini uyarak vasküler homeostazda insülin direnci ve dengesizliğinin gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunur [15].

TNF- α , IL-6 ve c-reaktif protein (CRP), insülin direncine bağlı olan ve yüksek trigliserit konsantrasyonları tarafından tetiklenen önemli pro-inflamatuvar sitokinlerdir. Postprandiyal trigliserit ve glukozdaki artışlar, nötrofillerin aktivasyonunu uyarmakta ve IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerde artışa neden olmaktadır. IL-6, hepatositlerde ve kas hücrelerinde IRS aracılı insülin sinyali blok ederek ve yine kas hücrelerinde insülin ile uyarılmış glukoz alımına neden olarak insülin direncinin artmasına yol açar [11].

Obezitede dolaşımdaki IL-6 seviyeleri artar. Kronik olarak yükselmiş IL-6 seviyeleri insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Bu pro-enflamatuvar sitokin GLUT4 ve IRS-1 ekspresyonunu azaltarak insülin direncini teşvik ettiği ifade edilmiştir. Ayrıca, IL-6 oksidatif olmayan glukoz metabolizmasını inhibe eder ve art arda trigliseritlerin plazma seviyelerini arttıran lipoprotein lipazı baskılar [77].

IL-6'nın sitokin kaskadındaki pozisyonu, pıhtılaşmanın aktive edilmesi, akut faz reaktan proteinlerinin hepatik salımı dahil olmak üzere, inflamatuvar süreçlerin aşağı akışının anahtar bir aracı olarak verildiğinde, IL-6, tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili metabolik risk faktörlerinde potansiyel nedensel bir role sahip olabilir. Daha önce yapılan çalışmalar, fruktoz tüketiminin artmasının hiperlipidemiye ve insülin direncinin ve artmış plazma trigliserit düzeyinin eşlik ettiğini ve bunların hepsinin inflamasyonun artmasına neden olduğunu göstermiştir [11].

TNF- α şişmanlıkta adipoz ve kas dokusunda aşırı eksprese edilen ve eksojen olarak verildiğinde insülin direncine yol açtığı saptanan proinflamatuvar bir sitokindir. Bu bağlamda, TNF- α 'nın plazmadaki akut yükselmesi, lipolizde artışa neden olur. Bu da insülin direnci ve tip II diyabetle ilişkili dolaşımdaki serbest yağ asidi konsantrasyonunun artmasına neden olur [77]. TNF- α IRS-1'in serin fosforilasyonu yoluyla insülin sinyali bozar ve GLUT4 ekspresyonunu azaltır. Böylece hücrelere glukoz girişini azaltır [76].

IL-1 β , periferik dokularda ve makrofajlarda insülin sinyali zayıflatarak insülin direncini destekler, böylece β hücrelerinin insülin duyarlılığının azalmasına ve muhtemelen

bozulmuş insülin sekresyonuna yol açar. Çalışmalar Ayrıca, hiperglisemi ve IL-1 β düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir [77].

Yağ dokusu en büyük endokrin organlardan biridir ve lokal, sistemik, metabolik ve immün fonksiyonları etkileyebilen adipokin ve inflamatuvar faktörleri salgılar. Aşırı kilolu veya obez olunmasıyla, bu durum değişir ve IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar faktörlerin artmış salgılanması ve bir anti-inflamatuvar adipokin olan adiponektinin azalması ile sonuçlanır. Fruktöz tüketiminin obezite ile bağlantılı olduğu düşünüldüğünde, fruktozun doğrudan ve dolaylı olarak bu faktörlerin salınım ve uyarılmasını olumsuz etkileyebilir [19]. Reaktif oksijen türleri üretimi ve antioksidan savunma arasındaki dengesizlik proteinlerin yanlış katlanmasına ve ardından DNA ve hücrel hasara yol açabilir [19].

Fruktöz tüketiminin kalp ve böbreklerde antioksidan kapasiteye etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 15 hafta boyunca erkek *Wistar* sıçanlara standart yemin yanı sıra içme suyunda %30 fruktoz verilmiştir. Daha sonra 9 hafta boyunca bu grup ikiye ayrılarak bir gruba standart yem + içme suyunda %30 fruktoz ve diğerine standart yem+içme suyu verilmiştir. Fruktözla beslenen grupta sistolik kan basıncı, kardiyak ve renal antioksidan kapasitenin diğer gruplara göre daha kötü bir vaziyette olduğu bulunmuştur. Uzun süreli yüksek fruktoz diyetinin oksidatif stres, sistolik kan basıncı ve triaçilgliserollerde artışa neden olduğu sonucuna varılmıştır. 15 hafta sonunda fruktoz diyeti kesilip, standart yem verilen grupta bu koşulların iyileştiği görülmüştür. Yüksek ve uzun süreli fruktoz maruziyeti kalp ve böbrekte toksik etkilere yol açabileceği ortaya konmuştur [49].

24 hafta boyunca içme suyunda %10 fruktoz verilen dişi ve erkek sıçanlarla laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada, fruktozun erkek sıçanlarda önemli bir vücut ağırlığı artışına neden olduğu tespit edilmiştir. Hem dişi hem de erkek sıçanlarda omental yağ birikiminde artış gözlenirken, plazma trigliserit ve insülin seviyeleri ile adipoz dokuda insülin seviyelerinde artış saptanmıştır. Sıçanların adipoz dokularında TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 ve IL-18'in arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca, sıçanların adipoz dokularında IR β , IRS-1, IRS-2, Akt, mTOR (Mammalian Target of Rapamycin), peroksizom proliferatör aktif reseptör gama (PPAR γ), nükleer solunum faktörü 2 (Nrf2) ve iNOS ekspresyonlarının arttığı; nükleer faktörü kappa B (NFkB) düzeyinin ise değişmediği saptanmıştır. Elde edilen bulgular fruktozun insülin sinyal yolağı elemanları ve

inflamasyon parametreleri üzerinden adipoz doku fonksiyon bozukluğuna yol açabileceğini ve metabolik sendrom için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [3].

Fruktoz ve endotel fonksiyonu

Lokal vasküler homeostazın önemli bir regülatörü olarak endotel; vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon, düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunun inhibe edilmesi ve ilerletilmesi, trombositlerin adhezyon ve agregasyonunun önlenmesi ve uyarılmasının yanı sıra trombojenez ve fibrinolizis arasındaki dengeyi korur. Bu sıkı düzenlenmiş dengeyi bozmak, endotel disfonksiyonuna yol açar [50].

Endotel disfonksiyonu sadece hipertansiyon veya ateroskleroz ile değil, aynı zamanda, kalp ve böbrek yetmezliği, mikroalbüminüri, diyaliz, tromboz, tip I ve tip II diyabet, glukoz intoleransı, insülin direnci, hiperglisemi, obezite, postprandiyal lipemi, hiperkolesterolemi, inflamasyon gibi fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerle de ilişkilidir [50].

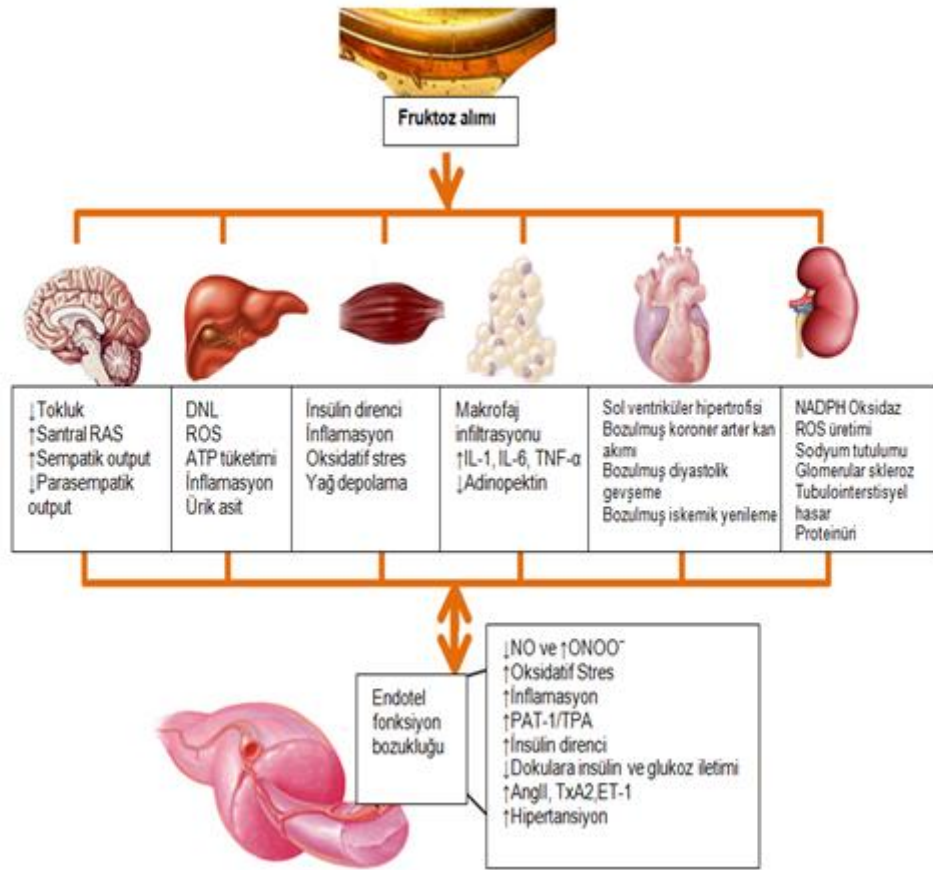
Endotel disfonksiyonu birçok farklı hastalık süreciyle meydana gelmektedir, fakat oksidatif stres bu süreçlerde en belirleyici faktör olarak tanımlanabilir. Nitrik oksit, süperoksit (O_2^-) ve hidroksil (OH^-) radikalleri ile hidrojen peroksidad (H_2O_2) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) hem normal hem de inflamasyon koşullarında damar yatağında üretilmektedir [50]. Yakın çevrede nitrik oksit ve O_2^- üretilmesi durumunda bu radikaller $ONOO^-$ formuna dönüşürler. Ne nitrik oksit ne de O_2^- çok güçlü oksidant radikaller olmasalar da $ONOO^-$ kuvvetli ve etkin bir radikaldir. Büyük çapta biyolojik hedeflere saldırabilir [51].

Nitrik oksitin yararlı etkilerinin azalması, prostasiklinler ve tromboksan A_2 (TxA_2)'yi içeren prostanoidlerin üretimindeki değişimler, endotelyum bağımlı hiperpolarizasyonda bozulma ve endotelin-1'in salınımının azalması tek başına veya kombine halde endotel disfonksiyonu meydana getirebilirler [50].

Böbreklerde, hiperinsülinemi renal kan akımını nitrik oksit bağımlı bir şekilde etkiler ve insülin direnci bu etkiyi engeller. Ayrıca, sıçanlarda deneysel diyabet, böbrek nitrik oksit üretiminin azalmasına neden olmuştur. Konjestif kalp yetmezliği sırasında lokal nitrik

oksit üretiminin renal üretimi de böbrek kan akımında bozulmaya neden olmuştur. Vazodilatör etkilerinden ayrı olarak, nitrik oksit böbrek tübüllerinde sodyum emilimini azalttığı da bildirilmektedir [78].

İnsülin direncinin renal epitelyal hücrelerden spesifik olarak silinmesinin, sodyum ve nitrik oksit atılımını azalttığı ve farelerde sistemik kan basıncını yükselttiği, böylelikle kan basıncı regülasyonunda bozulmuş renal nitrik oksit üretiminin muhtemel bir rol oynadığı bildirilmiştir [78].



Şekil 2.7. Fruktoz alımı ve endotel fonksiyon bozukluğunun sağlığa etkileri [53].

Uzun süreli fruktoz alımı ve resveratrol desteğinin, dişi ve erkek sıçanların beyaz yağ dokularındaki insülin sinyallemede rol oynayan genlerin ekspresyonu ile inflamatuvar sitokin ve cinsiyet hormonlarının seviyeleri üzerindeki etkilerini incelediğimiz bir çalışmada IR, IRS-1, IRS-2, Akt, PI3K, eNOS, mTOR, ve PPAR γ düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca, IL-10 and Nrf2 gibi anti-inflamatuvar faktörlerin yanı sıra iNOS,

TNF- α , IL-1 β , IL-18, malondialdehit (MDA) ve alanin amino transferaz (ALT) gibi pro-inflamatuvar faktörleri indüklediğini gösterilmiştir [4].

Fruktoz ve hipertansiyon

Hipertansiyon tekrarlanan ofis ölçümlerinde arteriel kan basıncının 140/90 mmHg den daha yüksek olması ile karakterize (Çizelge 2.5.) sürekli kan basıncı yüksekliği ile kendini gösteren; sistemik bir hastalıktır. Hipertansiyon ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Bunlardan başlıcaları kalp yetersizliği, koroner kalp hastalığı, hemorajik ve trombotik inme, böbrek yetersizliği ve periferik arter hastalığı olarak sıralanabilir. Tedavi edilmeyen hipertansiyonun komplikasyonları ve buna bağlı ölüm oranı, kan basıncı yüksekliği ile doğru orantılı olarak artmaktadır [54].

Çizelge 2.5.Hipertansiyon düzeylerinin sınıflandırılması [54].

Sınıf	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Normal	< 120	ve	< 80
Artmış kan basıncı	120-139	ve/veya	80-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	≥ 160	ve/veya	≥ 100
Evre 3 hipertansiyon	≥ 180	ve/veya	≥ 110

Amerika Birleşik Devletleri ve pek çok Avrupa ülkesinde erişkin nüfusun yaklaşık %25-30'unda bulunan hipertansiyon dünyanın başlıca sağlık problemleri arasında yer almaktadır. Türkiye'de yapılan değişik çalışmalarda erişkin yaş grubunda hipertansiyon prevalansının %33 (Türk Kardiyoloji Derneği), %35,9 (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) ve %30,3 (Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği) arasında değişmekte olduğu görülmektedir [54].

Hipertansiyon prevalansının artması, kronik böbrek hastalığı insidansında görülen eşit derecede ve keskin bir artışla aynı zamana denk gelmiştir. Yüksek fruktoz alımı, böbrek tarafından tuz emilimini artırmaktadır. Bu durum kan basıncının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, yüksek fruktoz diyeti renin-anijotensin-aldosteron sistemini de module

etmektedir. Bazı klinik deneylerde böbrek sempatik sinir ablasyonunun ardından kan basıncında önemli düşüşler gözlemlenmiştir [71].

Çok sayıda laboratuvar, standart kemirgen diyetinin nişasta karbonhidrat içeriğinin fruktoz ile ikame edilmesinin sistolik kan basıncında artışa yol açtığını veya ortalama arter kan basıncında herhangi bir farklılık olmadığı bildirilmiş olmasına rağmen, 4-8 haftalık bir sürede ortalama arter kan basıncında artış meydana geldiğini göstermiştir [25].

Çeşitli hipertansiyon belirleyicileri arasında, insülin direncinin ana belirleyici olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar hipertansiyon gelişiminde, insülin direncinin kesin rolü tartışılabilir olsa da, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, insülinle düzenlenmiş sodyum retansiyonu ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu makul mekanizmalar olarak kabul edilir. İnsülin, kan basıncının korunmasında karmaşık bir role sahiptir. Bir yandan, insülin kaynaklı sodyum tutulması ve artmış sempatik aktivite, hipertansiyonun temel bir nedenidir. Aynı zamanda, insülinin kendisi de nitrik oksit üretimi ile bağlantılı vazodilatör bir etkiye sahiptir [78].

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, yine fruktozun hipertansiyonun bir aracı olduğunu ve mekanizmanın fruktozun ürik asidi yükseltmesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir [55]. Klinik dozda (60 g) fruktoz verilmesinin insanlarda kan basıncını akla getirdiği ve 24 gram yüksek fruktozlu mısır şurubu veya sukroz içeren içeceklerin alınmasından sonra kan basıncındaki benzer artışların gözlemlendiği bilimsel bir gerçektir. Ayrıca, yüksek dozlarda fruktozun insanlarda 24 saatlik ayaktan kan basıncını yükselttiği ve bunun ürik asidin allopurinol ile düşürülmesiyle düzeldiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan bir meta-analiz çalışması, kısa süreli izokalorik fruktoz diyetlerinin, gece boyunca hızlı bir kan basıncı artışını takiben hipertansiyona neden olabileceğine değinmiştir [56].

Şekerli tatlandırılmış içecekler şeklindeki fruktoz tüketimi, Amerika Birleşik Devletleri adolesanlarında hipertansiyon ve yüksek ürik asit seviyesi ile ilişkili bulunmuştur. Ürik asit, enflamasyonu artırarak, renin-anjiyotensin sistemini aktive ederek ve tuzdan bağımsız hipertansiyona yol açan böbrek vazokonstriksiyonuna neden olabilir ve ayrıca, nitrik oksit üretimini azaltarak sistemik kan basıncını yükseltebilir [62].

Bir dizi prospektif kohort çalışması, toplam şeker alımının hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı riski ile ilişkisini değerlendirmiştir. Mevcut prospektif kohort çalışmalarının sistematik gözden geçirilmesi ve meta-analizine göre, fruktoza en düşük maruziyet düzeyleriyle en yüksekleri karşılaştırıldığında, enerji ayarlı modellerde toplam fruktoz tüketimi ve hipertansiyon insidansı arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir [28].

Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Anketi (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES 2003-2006)'nden toplanan verileri kullanarak yapılan kesitsel bir analizde sosyo-demografik faktörler, ko-morbiditeler, kalori alımı, fiziksel aktivite ve beslenme bozuklukları kontrol altına alındıktan sonra, 74 g/gün, fazla fruktoz alımının (yaklaşık 5 şekerli meşrubat) %30 daha yüksek kan basıncı seviyesi (140/90 mmHg) ile ilişkili olduğu bulunmuştur [33].

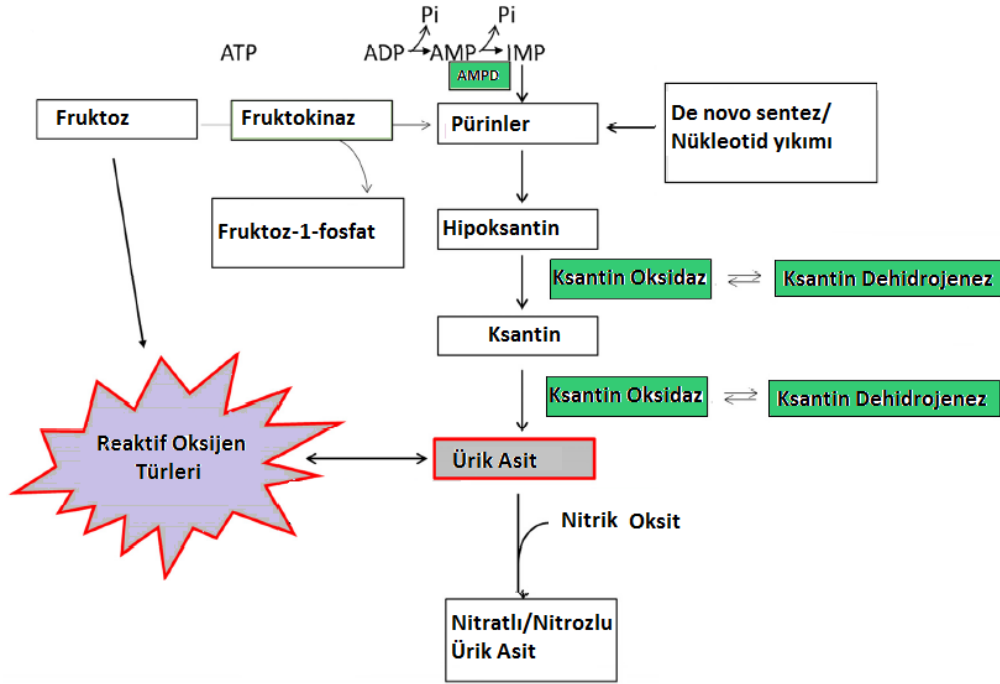
Fruktoz ve hiperürisemi

Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünü olup gut hastalığı için bilinen önemli bir risk faktörüdür. Hiperürisemi ise, ürik asitin aşırı üretimi ve / veya atılımının aşırı düşük olmasından kaynaklanır [15]. Son araştırmalar, kronik hiperüriseminin hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı ve tip II diyabet için bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir [15].

Fruktoz alımı ile ürik asit serum seviyeleri arasında doğrudan bir ilişki vardır. Fruktoz, karbonhidratlar arasında ürik asit sentezine yol açtığı saptanan bir monosakkarittir. Fruktozun metabolize olurken hücre içinde meydana gelen ATP azalması, buna bağlı olarak AMP oluşumunun artması ürik asit üretimiyle sonuçlanır. Şöyle ki, fosfat ve ATP, AMP'nin ürik aside yıkımında rol oynayan enzimleri inhibe etmektedir. Dolayısıyla, ATP ve fosfatın tükenmesi halinde bu enzimler inhibe edilemez ve artan AMP'nin ürik asite dönüşümü artar [57]. Bu durum fruktozun fruktokinaz tarafından fosforilasyonun ikincil etkisidir.

Hepatositlerde, fruktokinaz, bir fosfat donörü olarak ATP'yi kullanarak fruktozun fruktoz-1-fosfata hızla fosforilasyonunu katalize eder. Hücre içi fosfat seviyeleri azalır. Bu durum AMP deaminaz aktivitesini uyarılmasına neden olur. AMP, AMP'yi inozin monofosfata (IMP) dönüştürür. IMP, inosine metabolize olarak ksantin oksidaz ile hipoksantin ve yine

aynı enzim ile daha sonra ürik asit meydana getirecek ksantine metabolize edilir [15], böylece, ürik asit seviyesi hücrede yükselir ve dolaşımda geçici olarak 1-2 mg/dl artabilir [57]. Şekil 2.8’de fruktozdan ürik asit sentezi gösterilmektedir.



Şekil 2.8. Fruktozla ilişkili ürik asit sentezinin şematik gösterimi [15].

Ürik asit, karşıt rolleri olan bir “paradoks molekül” olarak tanımlanmıştır. Fizyolojik konsantrasyonlarda insan plazması gibi ekstraselüler hidrofilik ortamlarda güçlü bir serbest radikal süpürücüdür. Eritrosit zarını lipid peroksidasyonundan koruyabilir. O_2^- , H_2O_2 , hidroksil radikali (OH^-) ve özellikle peroksinitrit ($OONO^-$) ile reaksiyona girebilir [15]. Ürik asit $ONOO^-$ ’ın indüklediği protein nitrozilasyonunu, lipid ve protein peroksidasyonunu ve tetra hidro biyopterin inaktivasyonunu önleme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle ürik asitin artışı kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi oksidatif stres koşullarında yararlı bir durum gözükmemektedir [59]. Fakat ürik asit hücre dışında antioksidant aktiviteyi sürdürüyor gibi görünse de adipositlere, damar düz kas ve islet hücrelerine girerek zararlı etkilere neden olmaktadır [60]. Ürik asit, nitrik oksit ile reaksiyona girerek nitrik oksit biyoyararlanımını azaltır ve mitokondriyal disfonksiyonu indükleyebilir [15]. Ürik asitin bu hücrelere verdiği zarar, nitrik oksit üretimi, platelet agregasyonu ve pro-inflamatuvar aktivite üzerine inhibitör etkisi olarak özetlenebilir [60]. Bunu, dinükleotid fosfat oksidazı uyarak, mitokondriyal fonksiyonu değiştirerek, yağ

sentezinde bir değişikliğe neden olarak yapar [15].

Endotelyal fonksiyon bozukluğunun gelişmesinde önemli katkılara sahip olan ürik asit, nitrik oksit konsantrasyonlarını düşürmesi ile hipertansiyon dahil metabolik sendromun birçok kolunun oluşmasının temelinde yer alan faktörlerden biridir. Ürik asit seviyesinin azaltılması, fruktozla oluşturulan hayvan modellerinde metabolik sendromu iyileştirebilir. Ayrıca, insanlarla yapılan bazı çalışmalar, kan basıncında ve insülin direncinde benzer iyileşmeler olduğunu göstermektedir [61]. Fruktozun kendisi oksidatif strese neden olabildiğı gibi yol açtığı hiperürisemi oksidatif stres ve endotel disfonksiyonunu artırabilir [15].

2.3. Fruktoz, Metabolik Sendrom ve Böbrek

Böbrek, vücudumuzun iyi damarlanmış organlarından biridir. Elektrolit konsantrasyonları, kan basıncı, lipid metabolizması, sistemik glukoz üretimi ve kullanımı, hormonların parçalanması ve metabolitlerinin atılımını düzenleyerek tüm vücut homeostazının korunmasında büyük rol oynar [32].

Diyet bileşikleri ile endojen ve egzojen kimyasalların reaktif metabolitleri böbrek vaskülarizasyonunu ve fonksiyonlarını değiştirebilir. Böylece, böbrek filtrasyonu ve tüm vücut homeostazı etkilenebilir. Aşırı miktarda şeker, tuz, yağ ve protein kombinasyonunun kronik olarak tüketimi, metabolik fonksiyonları etkilemekte ve kronik böbrek hastalığı gelişme riskini artırmakta ve metabolik sendrom insidansı ile ilişkilendirilmektedir [32].

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yaygın kronik böbrek hastalığı, son birkaç on yılda artmıştır. Bu artış, genel popülasyonun, endişe verici bir şekilde, %13'ünü içermektedir. Diyabet, kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedeni olarak bilinir ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki son dönem böbrek hastalığı vakalarının yaklaşık %40'ını oluşturur. Kronik böbrek hastalığının, diyabetli yetişkinlerin %35'ini ve hipertansiyonluların ise, yaklaşık %20'sini etkilediğı tahmin edilmektedir [64].

Kronik böbrek hastalığının yaygınlaşması, kısmen obezite ve diyabet prevalansının artması ile açıklanabilir. Etiyolojiden bağımsız olarak, kronik böbrek hastalığı, özellikle kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışı ile birlikte, kritik bir halk sağlığı sorunu

olarak kabul edilebilecek kadar yaygındır. Bu bağlamda, diyabetik böbrek hastalığı, erken glomerüler hiperfiltrasyon ve albüminüri ile karakterize klinik bir sendromdur. Proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'da azalma; kan basıncı ve kardiyovasküler hastalığa bağlı morbidite ve mortalite riskinde artma görüldüğü bildirilmektedir [64].

Hipertansiyon ve diyabetin yönlendirilmesindeki potansiyel rolü göz önüne alındığında, fruktozun kronik böbrek hastalığı gelişiminde önemli olabileceği olasılığı giderek artmaktadır. Gerçekten de metabolik sendromun kronik böbrek hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğuna dair gözlem, fruktozun nedensel bir rolü olabileceğine işaret etmektedir [55].

Kronik böbrek hastalığı, düşük dereceli inflamasyon durumu olarak kabul edilir. GFR ile iltihaplanma arasında, özellikle IL-1 β , IL-6, TNF- α , yüksek duyarlılıkta C-reaktif protein, fibrinojen gibi bazı pro-inflamatuvar sitokinlerin düzeyi, arasında negatif bir ilişki vardır. Böbrek fonksiyonu azaldıkça, albüminüri ile birlikte bu sitokinlerin seviyesi giderek artma eğilimindedir. Bu bağlamda, fibrinojen, IL-6 ve TNF- α düzeylerinin yükselmesi ile albümin değerinin düşmesi, kronik böbrek hastalığı ilerlemesinin bağımsız belirleyicileri olarak tarif edilmiştir [77].

Kronik böbrek hastalığında artmış inflamasyon durumu, çeşitli mekanizmalar tarafından insülin direncini artırabilir. NFkB'nin aktivasyonu ile karakterize edilen inflamatuvar durumların, Akt fosforilasyonunu azaltan ve insülin direncine yol açan sinyal düzenleyici protein alfa (SIRP α) ekspresyonunu düzenlediği bildirilmiştir [79].

İnsülin direnci, ileri veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda ve hafif böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sıklıkla görülür. Kronik böbrek hastalığında insülin direncinin ortaya çıkması ve gelişmesi ile ilgili mekanizmalar bir ölçüde açıklığa kavuşturulmuştur. İnflamasyon, insülin direncinin ortaya çıkmasına olumsuz yönde katkıda bulunur. Kronik böbrek hastalığı olanlarda TNF- α , IL-6 ve interferon- γ gibi kronik inflamasyon mediyatörlerinin düzeyinin arttığı saptanmıştır. İnsülinin IR'ye bağlanması ise değişmemiştir. Ancak, IR'ye bağlanan insülin sonrası sinyal transdüksiyon kaskadının bozulduğu anlaşılmıştır. Bu sinyal kaskadı üzerindeki asıl inhibitör basamağın ise, IRS-1'in akış aşağısında olan Akt'ın fosforilasyonunu azaltan ve anormal glukoz homeostazı ve lipid metabolizması ile sonuçlanan ubikuitin kompleksinin bozulmasının

olduğu ileri sürülmüştür [36].

İnsülin direnci, renal hücre metabolizması ve elektrolit bileşiminde değişim; mezangial hiperplazi, renal hipertrofi, endotel hücre proliferasyonunda artış, renal matriks ve medullada lipit ve hyaluronat birikimi gibi etkilere neden olabilir. Hiperglisemiden bağımsız olarak, insülin direnci, ilerleyen böbrek hasarı meydana getirebilir [65].

Yüksek fruktoz diyeti belirgin renal hipertrofi ve GLUT5'in artan ekspresyonuyla kendini gösteren değişiklikler ile böbrekte hasar oluşturabilir. Böbrek hasarı, kanda fruktoz konsantrasyonunu artırdığı için GLUT5 ve GLUT2'nin renal üretimindeki değişimler, fruktozun negatif etkilerinin ortaya çıkmasında önemli role sahip olabilir. 16 hafta boyunca %65 fruktoz ile beslenen farelerin böbrek dış korteksinde görülen tubulointerstisyel hasar, GLUT5 ekspresyonunda artma fakat, GLUT2 ekspresyonunda azalma ile ilişkili bulunmuştur [66].

Fruktozun böbrek fonksiyonları üzerine etkisi incelenen bir çalışmada, sıçanların renal kortekslerinde yapılan Western Blot ölçümlerinde tiyobarbitürik asit-reaktif maddeler (TBARS), TNF- α , iNOS ve fosforile endotelial nitrik oksit sentaz (p-eNOS) ekspresyonları artış gösterirken, nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) seviyelerinin azaldığı saptanmıştır. Renal kortekslerde yapılan immunostaining çalışmasında ise, IL-6 düzeyinin arttığı saptanmıştır. Bu çalışma ile yüksek fruktozun serbest oksijen türevlerini arttırıp, inflamasyon yollarını uyararak renal disfonksiyona neden olabileceği gösterilmiştir [67].

Sıçanlarda yüksek fruktozun renal işlev üzerine etkisini incelemek için yapılan bir çalışmada, hayvanların kan örneklerinde glukoz, trigliserit, kolesterol ve kan üre azotu (BUN) değerlerinin anlamlı olarak arttığı; HDL değerinin ise, anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Böbrek dokularında yapılan Western Blot çalışmasında ise IL-1 β , IL-6, TNF- α seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları yüksek fruktozun sıçanlarda dislipidemi, renal inflamasyon ve renal disfonksiyona sebep olabileceği ortaya konulmuştur [68].

Bir diğer çalışmada, 16 hafta boyunca fruktoz verilen ratlarda obezite, hiperglisemi, hipertrigliseridemi ve sistemik oksidatif stres artışı gözlenmiştir. Ayrıca, ürik asit ve CRP

seviyelerinde hemen hemen iki misli artış saptanmıştır. Bu sonucun böbrekte gözlenen morfolojik değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Histolojik olarak bu hayvanların böbrek glomerullerinde amiloid birikintileri, tubulointersitisyel yaralar ve mikrovasküler lezyonlar görülmüştür [69].

Sıçanlarda yüksek fruktoz diyetinin etkisini araştıran bir başka çalışmada, hayvanlardan alınan kan örneklerinde yapılan incelemelerde, fruktoz ile beslenen grupta ürik asit ve BUN değerlerinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Lipit profilleri değerlendirildiğinde ise, fruktoz ile beslenen sıçanların kan örnekleri ve böbreklerinde trigliserit, total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değerleri artış gösterirken HDL değerinin anlamlı olarak azaldığı belirtilmiştir. Ayrıca, fruktoz ile beslenen grupta serum ve böbrek IL-1 β , IL-6, IL-18 ve TNF- α değerlerinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Böbreklerde yapılan Western Blot çalışmasında, fosforile NF κ B protein seviyesinin fruktoz grubunda anlamlı olarak arttığı belirtilirken IRS-1'in tirozin fosforilasyonu ve fosforile Akt düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bu çalışma, kronik yüksek fruktoz ile beslenmenin sıçanlarda renal inflamasyon, insülin rezistansı ve lipit birikimi için risk faktörü olduğunu göstermektedir [70].

Epikateşin ve yüksek fruktoz ile beslenen sıçanlarda yapılan araştırmada ise, böbrek korteksindeki NF κ B ve NADPH oksidazların rolü incelenmiştir. Bu araştırma yönteminde, kontrol grubuna standart sıçan yemi verilirken, fruktoz grubuna içme suyu içerisinde %10 fruktoz verilmiştir. Epikateşin ise, bir diğer gruba içme suyunda %10 fruktozla beraber standart rat yemi içerisinde verilmiştir. 8 hafta süreli besleme periyodu sonunda grupların böbrek kortekslerinde Western Blot çalışması yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, yüksek fruktoz içeren grupta NF κ B yolağının aktivasyonuna işaret eden parametrelerde (p-I κ B α , p-I κ α / β , p-p65) diğer gruplara göre istatistiki olarak anlamlı bir artış gösterilmiştir. Ayrıca, NADPH oksidaz alt ünitelerinin ekspresyonunun fruktoz diyeti alan hayvanların böbrek korteksinde arttığı saptanmıştır. Bu araştırmanın sonucu da fruktoz diyetinin böbreklerde inflamasyonu ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunu tetiklediğini göstermektedir [89].

Sukroz ve fruktozun yüksek yağ diyeti ile kombinasyonun bağırsak mikrobiyotası ve böbrek oksidatif stresi üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, sıçanlara 4 hafta boyunca kontrol grubuna yüksek yağ, fruktoz grubuna yüksek yağ + fruktoz ve sukroz

grubuna yüksek yağ + sukroz şeklinde diyet uygulanmıştır. Fruktöz ve sukroz gruplarının yarısı aynı diyetle devam ederken diğer yarısı kontrol grubuyla aynı diyeti almıştır. Kontrol grubuna kıyasla sukroz grubunun vücut ağırlığı %51, fruktoz grubununki ise %19 artmıştır. Fruktöz grubuna göre, vücut yağ kütlesi, metabolik esneklik, glukoz intoleransı, lipopolisakkarit, insülin, renal reaktif oksijen türleri, MDA ve Srebp-1 düzeyleri sukroz grubunda anlamlı olarak daha yüksek iken, antioksidan enzimler ve yağsız vücut kütlesi bakımından anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Fruktöz veya sukroz gruplarındaki hayvanların normal diyetle geçirilmesi ise, insülin ve glukoz intoleransı iyileşmiştir. Fakat her iki grupta mikrobiyota bileşimini değiştirmemiştir. Deney sonunda, sukrozun sağlık parametreleri üzerindeki olumsuz etkilerinin fruktozdan daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır [90].

Yüksek fruktoz diyetinin böbrekte oluşturduğu hasara karşı diosgeninin koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, yüksek fruktoz diyeti alan model grubunda serum kreatininin ve BUN değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Yine bu gruptaki sıçanların böbrek doku örneklerinde, tübüler epitel hücrelerde şişlik, vakuol dejenerasyonu, fırça sınırının kaybolması, iskemik alan, nekroz ve masif inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu da içeren ve aynı zamanda diosgeninin tarafından önemli ölçüde tersine çevrilen histopatolojik değişiklikler gösterilmiştir. Yüksek fruktoz diyetinin aynı zamanda, böbrek MDA, reaktif oksijen türleri, serbest yağ asitleri oluşumunu artırdığı ve inflammatuvar faktörlerden IL-1 β , IL-6, TNF- α mRNA ekspresyonlarını ve NFkB düzeyini önemli ölçüde artış gözlenmiştir [91].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmanın deneysel protokolü Gazi Üniversitesi Hayvan Etik Komitesinin, G.Ü. ET-16.074 kararı ile onaylanmıştır.

3.1. Deney Hayvanları ve Diyet

Yüksek fruktoz diyetinin oluşturduğu metabolik sendromu incelemek için: 3 haftalık erkek *Wistar* sıçanlar Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Hayvanlar, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık periyoduna ayarlanmış, sıcaklık (20-22°C) ve nem kontrollü (%40-60) odalarda standart yem ve suya serbestçe ulaşabilecek şekilde yerleştirilmiştir. Deneydeki hayvanlar standart sıçan yemi (kuru madde: %88; protein: %23; selüloz: %7; ham kül: 8; HCl'de çözülmeyen kül: %2; kalsiyum: %1,5; fosfor: %0,9; sodyum: 0,7; tuz (NaCl): %1, metiyonin: 0,3; lizin:1) ile beslenmiş ve içecek olarak içme suyu verilmiştir.

Bir haftalık akomodasyon periyodunun ardından farklı gruplara ayrılan hayvanların başlangıç ve süreç içindeki vücut ağırlıkları, tükettikleri yem ile içtikleri sıvı miktarları haftalık ölçümlerle kaydedilmiştir. Deney süresi sonunda hayvanlar ketamin (100 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) ile ötenazi edilmişlerdir.

Deney grupları aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

1.Kontrol (K): Hayvanlara 4. haftadan itibaren 15 hafta boyunca içme suyu verilmiştir (n=6).

2.Fruktoz (F): Hayvanlara 4. haftadan itibaren 15 hafta boyunca %20 fruktoz içeren içme suyu verilmiştir (n=6).

3.2. Kimyasal Maddeler

ELİSA ve Western Blot deneyleri hariç (İlgili bölümlerde belirtilmiştir), deneylerde kullanılan kimyasal maddeler Sigma Chemical Company (St. Louis, MO)'dan temin edilmiştir. Fruktoz, Danisco Sweeteners OY (Finland)'dan sağlanmıştır.

3.3. Araç ve Gereçler

- Hassas terazi (Ohaus),
- Soğutmalı santrifüj (High speed Brusless Centrifuge MPW 350R)
- pH metre (Hanna Instruments),
- Doku homojenizatör (MICCRa),
- Vorteks ve manyetik karıştırıcı (Nüve),
- Mini dikey elektroforez sistemleri (Bio-Rad; 4x4 adet),
- Western blot modülü (Bio-Rad),
- Trans-Blot Turbo Western Blot Cihazı (Bio-Rad),
- Kemilimunesan, Floresan, UV Görüntüleme Cihazı (ChemiDoc MP Bio-Rad),
- ChemWell® 2910 Automated EIA and Chemistry Analyzer (AwarenessTechnology Inc.)
- Spektrofotometrik mikropłaka okuyucu (Multi Scan Go-Thermo).

3.4. Yöntemler

3.4.1. Sıçanların ağırlık, günlük yem, sıvı tüketimi ve kalori alımı hesaplanması

Sıçanların ağırlıkları haftada bir kez tartılarak tespit edilmiştir. Sıçanların yem tüketimleri haftada bir kez olmak üzere, başlangıç saatindeki kafes yemliğindeki yem miktarı (g) ile 24'üncü saatin sonunda kalan yem arasındaki fark hesaplanarak bulunmuş ve denek sayısı başına günlük yem tüketimi olarak hesaplanmıştır. Sıvı tüketimleri damla akıtmaz şişelere, başlangıç saatinde koyulan sıvı hacmi (ml) ile 24'üncü saat sonunda kalan sıvı miktarı arasındaki fark hesaplanarak bulunmuş, denek sayısı başına günlük sıvı tüketimi olarak hesaplanmıştır. Kalori alımı ise günlük yem tüketiminden alınan kalori (3,5 kkal/g yem) ve fruktoz içeren sıvı tüketiminin alınan kalori (4,1kkal/g) dikkate alınarak hesaplanmıştır.

3.4.2. Biyokimyasal belirteçlerin analizi

Biyokimyasal belirteçlerin analizini yapabilmek amacıyla deney süresi bitiminde sıçanların intravenöz (kuyruk veni) ve intrakardiyak kan örnekleri alınmıştır. İntrakardiyak kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak 30 dakika süresince 2200 rpm'de santrifüj edilmiş ve sıvı kısımları ayrılmıştır. Ayrılan plazma örnekleri, ayrı tüplere alınarak -85°C'de

dondurularak saklanmıştır. Diğer yandan sakrifikasyon sonrası izole edilen böbrek dokuları -85°C 'de dondurularak saklanmıştır. Biyokimyasal analizlerden önce, dondurulmuş böbrek dokusundan 200 mg alınıp üzerine 2ml fosfat tamponu (0,1 M, pH:7,4) eklenmiş ve homojenize edilmiştir. Homojenatlar 10 000g'de 10 dakika santrifüj edilmiş ve ölçümler için süpernatantlar toplanmıştır.

3.4.3. Plazma total protein düzeylerinin ölçümü

Deney gruplarını oluşturan sıçanların intrakardiyak kan örneklerinden izole edilen plazmalarda total protein miktarı uygun kolorimetrik (Biolabo, France) kitleri kullanılarak, üretici firmanın kullanım talimatına uyularak ölçülmüştür.

3.4.4. Plazma glukoz düzeyinin ölçümü

Plazma glukoz düzeyleri intravenöz yolla alınan kan örneklerinden glukoz ölçüm cihazı (Accu-Check, Roche) kullanılarak ölçülmüştür. Ölçümler en az 3 defa tekrarlanmış ve ortalamaları alınmıştır.

3.4.5. Plazma insülin düzeyi ölçümü

Deney gruplarını oluşturan sıçanların intrakardiyak kan örneklerinden izole edilen plazmalarda insülin düzeyi ölçümü rat-spesifik insülin kitleri (Elabscience, USA) kullanılarak üretici firmanın kullanım talimatına uygun olarak yapılmıştır. Absorbans okuması Chem Well 2910 marka elisa okuyucu cihazı (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA)'nda yapılmıştır. Sonuçlar doku homojenatının protein düzeyiyle oranlanarak ng/ml protein olarak verilmiştir.

3.4.6. Plazma trigliserit düzeyi ölçümü

Deney gruplarını oluşturan sıçanların intrakardiyak kan örneklerinden izole edilen plazmalarda trigliserit düzeyi uygun enzimatik analiz kitleri kullanılarak lipoprotein lipaz, gliserol kinaz-gliserol fosfat oksidaz yöntemi ile ölçülmüştür. Ölçümler ROCHE COBAS INTEGRA800 analizöründe uygun kitler (Roche Diagnostics GmbH) kullanılarak yapılmıştır.

3.4.7. Plazma üre, ürik asit ve kreatinin düzeylerinin ölçümü

Kan örneklerinden izole edilen plazmalarda üre, ürik asit ve kreatinin uygun kolorimetrik (Biolabo, France) kitler kullanılarak, üretici firmanın kullanım talimatına uyularak ölçülmüştür.

3.4.8. Böbrek dokusunda üre ve ürik asit düzeylerinin ölçümü

Böbrek süpernatantlarında üre ve ürik asit düzeyleri uygun kolorimetrik (Biolabo, France) kitler kullanılarak, üretici firmanın kullanım talimatına uyularak ölçülmüş; sonuçlar doku homojenatının protein düzeyiyle oranlanarak ($\mu\text{mol/g protein}$) verilmiştir.

3.4.9. Western Blot yöntemi ile böbrekte SGLT, GLUT5 ve IRS-1 protein düzeylerinin belirlenmesi

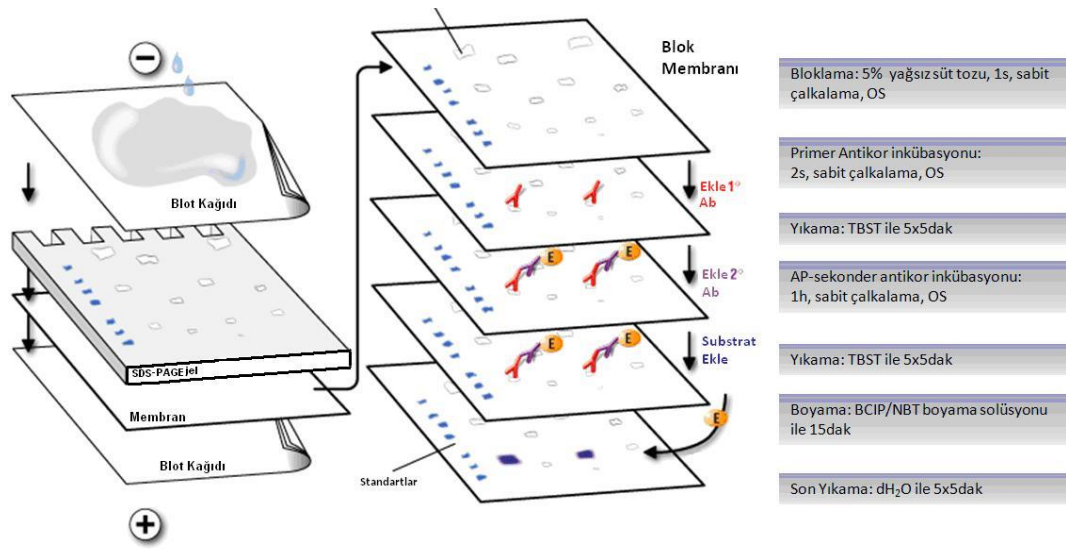
Böbrek dokularının homojenizasyonu ve toplam protein miktar tayini

Sıvı azot ile dondurulmuş ve -85°C 'de stoklanmış sıçanlardan izole edilen böbrek dokuları ($\sim 300\text{mg}$) Tris 50 mM (pH 7:4), 150 mM NaCl, 5 mM EDTA, %1 h/h Triton x-100, %0,26(a/h) sodyum deoksikolat, 50 mM sodyum florür, 0,1 mM sodyum ortovanadat ve $50\mu\text{g/ml}$ PMSF içeren çözelti içinde homojenize (TissueRuptureTM, Qiagen, USA) edildi. Homojenatlar daha sonra 1500g 'da 15 dakika santrifüj edilerek ve süpernatant, toplam protein tayini ve SGLT, GLUT5 ve IRS-1 protein ekspresyonlarının Western Blot yöntemi ile belirlenmesi için kullanıldı.

Doku homojenatlarının toplam protein konsantrasyonları Lowry yöntemine göre belirlendi [2-4]. Buna göre 0,5 ml 100 kat seyreltilen örnekler ve standart sığır serum albümini (BSA) çözeltileri (0,02-0,20 mg/ml), 2,5 ml Lowry ACR reaktifi [Reaktif I (%2 w/v $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) Reaktif II (%2 w/v Na-K Tartarat) ve Reaktif A (0,1 N NaOH içinde %2 w/v Na_2CO_3)] ile oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edilmiştir. Üzerine 0,25 ml Folin reaktifi (1N) eklenerek 30 dakika karanlıkta bekletilen örneklerin renk yoğunluğu 660nm Spektrofotometrik mikropłaka okuyucu (Multi Scan Go-Thermo) ölçülerek oluşturulan standart eğriler kullanılarak protein miktarları hesaplandı.

Western Blot yöntemi ile böbrekte SGLT2, GLUT5 ve IRS-1 protein düzeylerinin ölçülmesi

SGLT, GLUT5 ve IRS-1 proteinlerinin Western Blot ile tayini için böbrek doku homojenatlarından 75 µg toplam protein, SDS-PAGE yöntemi ile Mini Protean Tetra elektroforez cihazı (Bio-Rad Laboratories, Hercules CA, USA) kullanılarak birbirlerinden ayrıldı. Yönteme göre, örnek yükleme tamponu [62,5 mM Tris-HCl (pH 6,8), %25 gliserol, %2 SDS, %0,01 bromfenol mavisi, %0,05 v/v β-merkaptoetanol] ile 1/1 oranında karıştırıldı. 5 dakika boyunca 95°C’de bekletilen örnekler, %4’lük sıkıştırıcı ve %10’luk ayırıcı jel kuyucuklarına yüklendi ve 200V sabit voltajda Mini Protean Tetra elektroforez cihazı (Bio-Rad Laboratories, Hercules CA, USA) kullanılarak SDS-PAGE ile birbirlerinden ayrıldı. Ardından PVDF membrana Western Blot tekniği (Şekil 3.1) kullanılarak aktarıldı.



Şekil 3.1. Western Blot yöntemi ile protein ekspresyonunun ölçümü [18].

Western Blot membranları TBST (0,5 M NaCl, 20 mM Tris pH:7,4, %0,05 v/v Tween-20) ile üç kez yıkandıktan sonra membran üzerindeki protein içermeyen bütün bölgelerin kapanmasını sağlayacak %5’lik BSA (TBST içinde hazırlanmış) ile bir saat muamele edildi. SGLT2 (Anti-SGLT Rabbit IgG, Abcam: Cambridge, ABD, 1/1000), GLUT5 (Anti-GLUT5 Rabbit IgG, Abcam: Cambridge, ABD, 1/1.000) ve IRS-1 (Anti-IRS-1 Rabbit IgG, Abcam: Cambridge, ABD, 1/1.000) primer antikorları ile oda sıcaklığında bir gece bekletilen membranlar TBST tamponu ile beş kez yıkandıktan sonra Horse Radish

Peroksidaz (HRP) ile konjuge edilmiş ikincil antikor (Goat anti rabbit IgG-AP conjugate, Abcam: Cambridge, USA, 1/10000) ile bir saat süre ile inkübe edildi. Beş kez beş dakikalık TBST yıkamasının ardından BCIP/NBT solüsyonu ile 15 dk muamele edilen membran üzerindeki protein bantları Bio-Rad ChemiDoc™ MP imaging sistemi ile görüntülendi. Aynı zamanda normalizasyon için aynı örnekler ve membranlar GAPDH antikor (Anti-GAPDH Rabbit IgG, Santa Cruz, ABD, 1/2000) ile muamele edildi ve yukarıda belirtildiği gibi tekrar görüntülendi. Image Lab4.1 Programı yardımı ile bant yoğunlukları ölçülen SGLT2, GLUT5 ve IRS-1 protein ekspresyonları GAPDH ekspresyonu ile oranlanarak veriler normalize edildi [2].

3.4.10. Plazma ve böbrekte TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 ve NFkB düzeyi ölçümü

Plazma ve böbrekte TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 ve NFkB düzeyi ölçümü Rat TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 ve NFkB Elisa kiti (Bender Med Systems GmbH, Vienna, Austria) ile yapılmıştır. Absorbans okuması ChemWell 2910 marka elisa okuyucu cihazı (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA)'da yapıldı. Sonuçlar doku homojenatının protein düzeyiyle oranlanarak ng/g protein olarak verildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar, ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. Western Blot sonuçları kontrol grubuna göre % değişim olarak verildi. Prism 5.02 GraphPad programı kullanılarak non-linear curve fitting ile belirlenmiştir. Bütün deneylerde istatistik analiz, One-way ANOVA (non-parametrik) ile eş olmayan gruplar arasındaki farkın anlamlılığı, Tukey testi kullanılarak yapılmıştır. P değeri 0,05'den küçük ise, bulgu anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sıçanların Ağırlık, Günlük Yem ve Su Tüketim Miktarları

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların vücut ağırlıkları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Çizelge 4.1'de grupların başlangıç ve son vücut ağırlıkları gösterilmiştir.

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların günlük yem ve sıvı alımları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı derecede azalmıştır. Çizelge 4.1'de grupların günlük yem ve sıvı alımları gösterilmiştir.

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların toplam kalori alımları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı ölçüde artmıştır. Çizelge 4.1'de grupların toplam kalori alımları gösterilmiştir.

Çizelge 4.1.Sıçanların ağırlık, günlük yem ve su tüketim miktarları.

Gruplar	Kontrol	Fruktoz
Başlangıç Vücut Ağırlığı (g)	90,7 ± 5,2	92,1 ± 3,7
Son Vücut Ağırlığı (g)	354 ± 5,2	359,3 ± 12,7
Yem tüketimi (g/gün)	21,4 ± 0,2	14,7 ± 0,4 *
Sıvı Alımı (ml/gün)	48,3 ± 2	40,1 ± 2,8*
Toplam Kalori Alımı (kcal)	74,9 ± 3,1	84,3 ± 2,1 *

Değerler ortalama ± standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. n=6-9, * p<0,05 kontrole göre istatistiki olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.2. Sıçanların Sol ve Sağ Böbrek Ağırlıkları

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların sol ve sağ böbrek ağırlıkları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Çizelge 4.2'de sıçanların sol ve sağ böbrek ağırlıklarının vücut ağırlığına göre yüzdesi gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Sıçanların sol ve sağ böbrek ağırlıkları.

Gruplar	Kontrol	Fruktoz
Sol Böbrek Mutlak Ağırlığı (g)	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,05
Sol Böbrek Ağırlığının Vücut Ağırlığına Oranı (%)	0,4 ± 0,01	0,4 ± 0,02
Sağ Böbrek Mutlak Ağırlığı (g)	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,05
Sağ Böbrek Ağırlığının Vücut Ağırlığına Oranı (%)	0,4 ± 0,01	0,4 ± 0,02

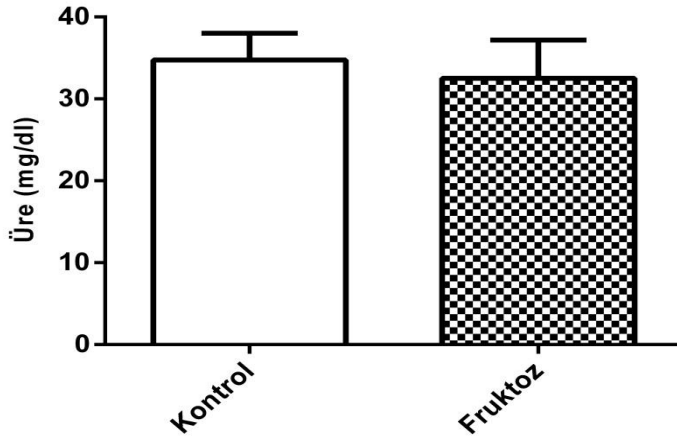
Değerler ortalama ± standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. n=6-9

4.3. Böbrek Fonksiyon Parametreleri

4.3.1. Plazma ve böbrek doku örneğinde üre düzeyleri

Plazma üre düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların plazma üre düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

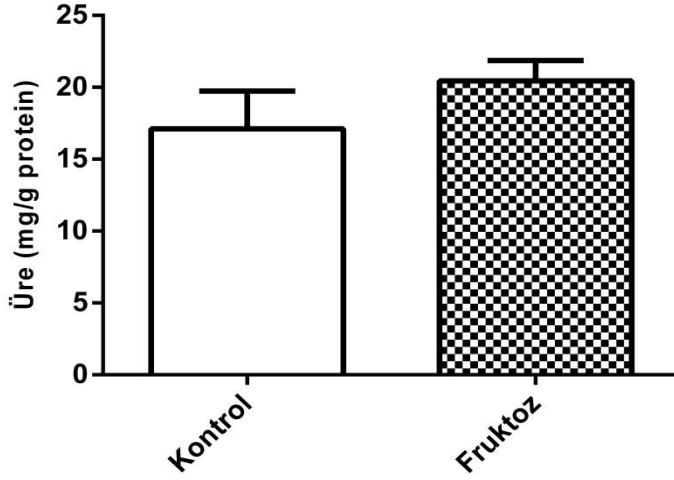


Şekil 4.1. Plazma üre düzeyleri

Değerler ortalama ± standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. n=6-9.

Böbrek doku örneğinde üre düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların böbrek üre düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



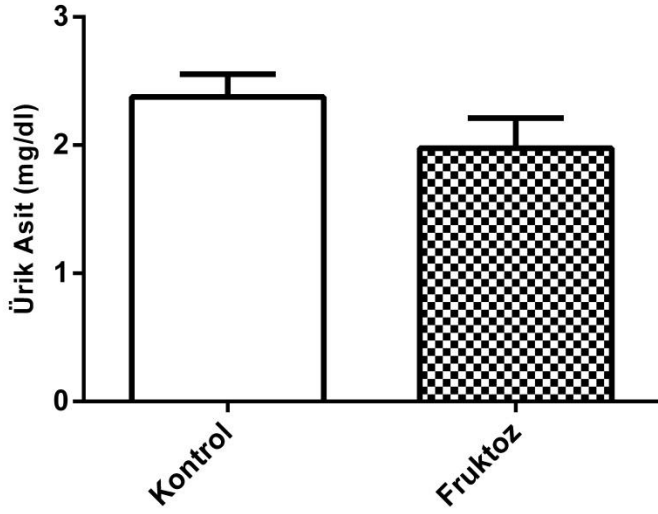
Şekil 4.2. Böbrek doku örneğinde üre düzeyleri

Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. n=6-9.

4.3.2. Plazmada ve böbrek doku örneğinde ürik asit düzeyleri

Plazma ürik asit düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların plazma ürik asit düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.3’te gösterilmiştir.

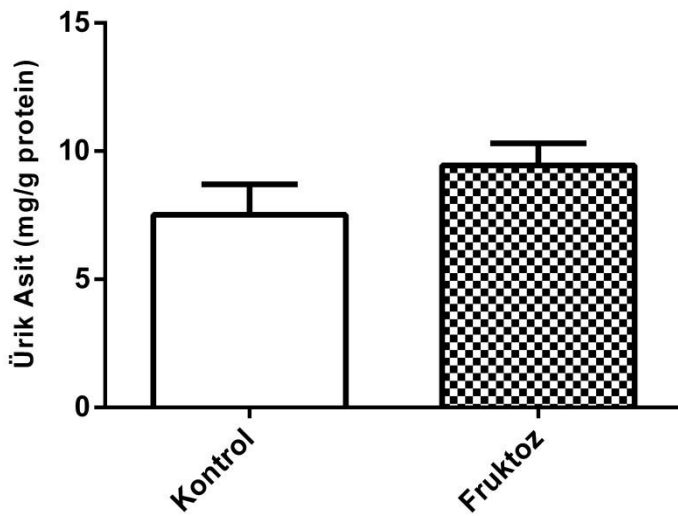


Şekil 4.3. Plazma ürik asit düzeyleri

Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. n=6-9.

Böbrek doku örneğinde ürik asit düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların böbrek ürik asit düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.4’de gösterilmiştir.

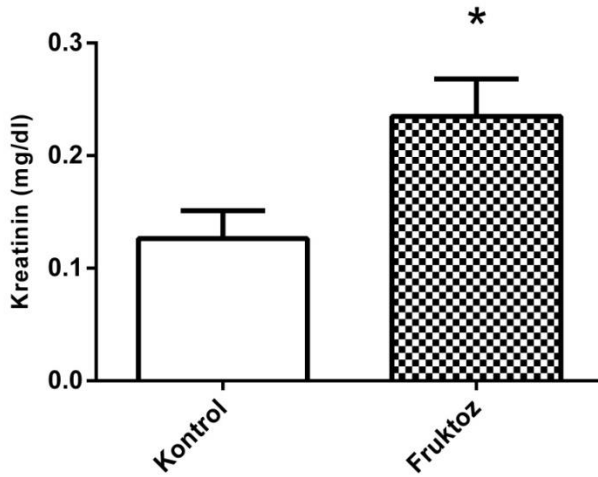


Şekil 4.4. Böbrek doku örneğinde ürik asit düzeyleri

Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. n=6-9.

4.3.3. Plazma kreatinin düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların plazma kreatin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak arttığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

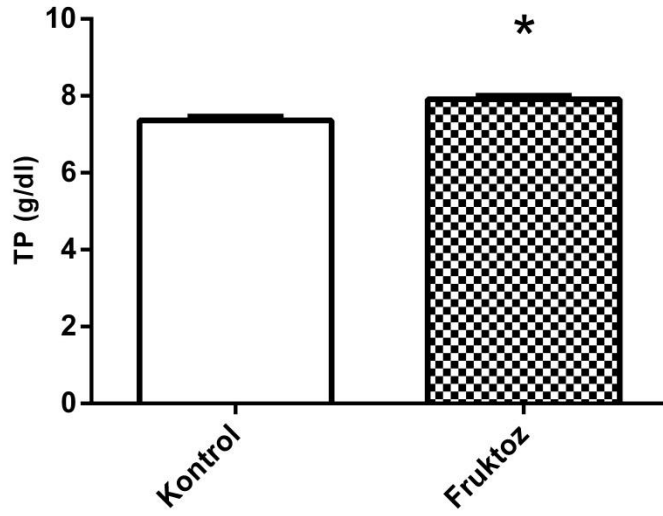


Şekil 4.5. Plazma kreatinin düzeyleri

Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. n=6-9, * $p<0,05$ kontrole göre istatistiki olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.3.4. Böbrek doku örneğinde total protein düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların böbrek total protein düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak arttığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

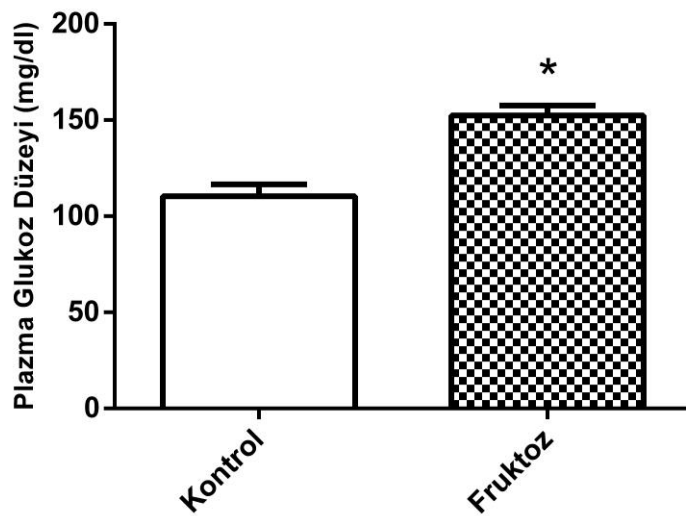


Şekil 4.6. Plazma total protein düzeyleri

Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. $n=6-9$, * $p<0,05$ kontrole göre istatistiki olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.4. Plazma Glukoz Düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların plazma glukoz düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak önemli derecede arttığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.7’de gösterilmiştir.

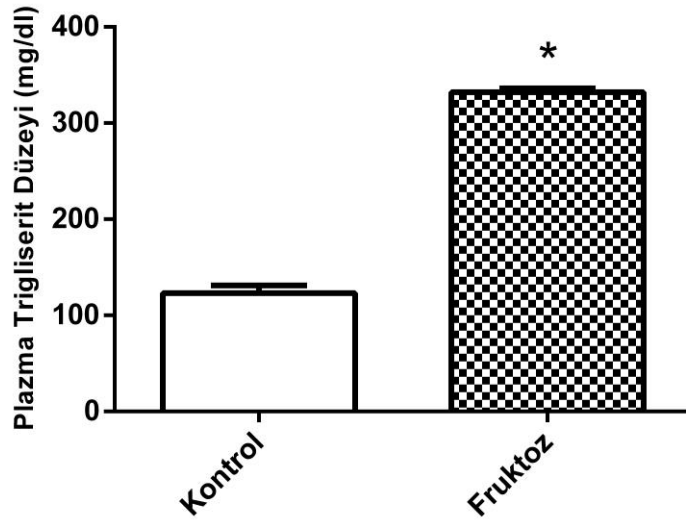


Şekil 4.7. Plazma glukoz düzeyleri

Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. $n=6-9$, * $p<0,05$ kontrole göre istatistiki olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.5. Plazma Trigliserit Düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların plazma trigliserit düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak önemli derecede arttığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.8’de gösterilmiştir.

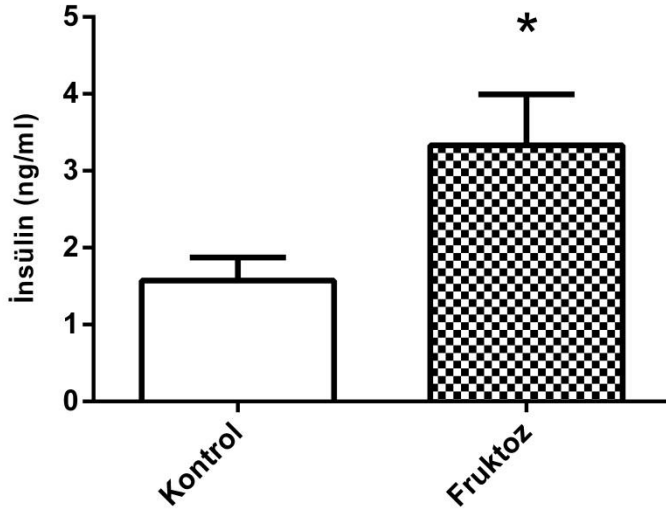


Şekil 4.8. Plazma trigliserit düzeyleri

Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. $n=6-9$, * $p<0,05$ kontrole göre istatistiki olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.6. Plazma İnsülin Düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların plazma insülin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak önemli derecede arttığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.9’da gösterilmiştir.



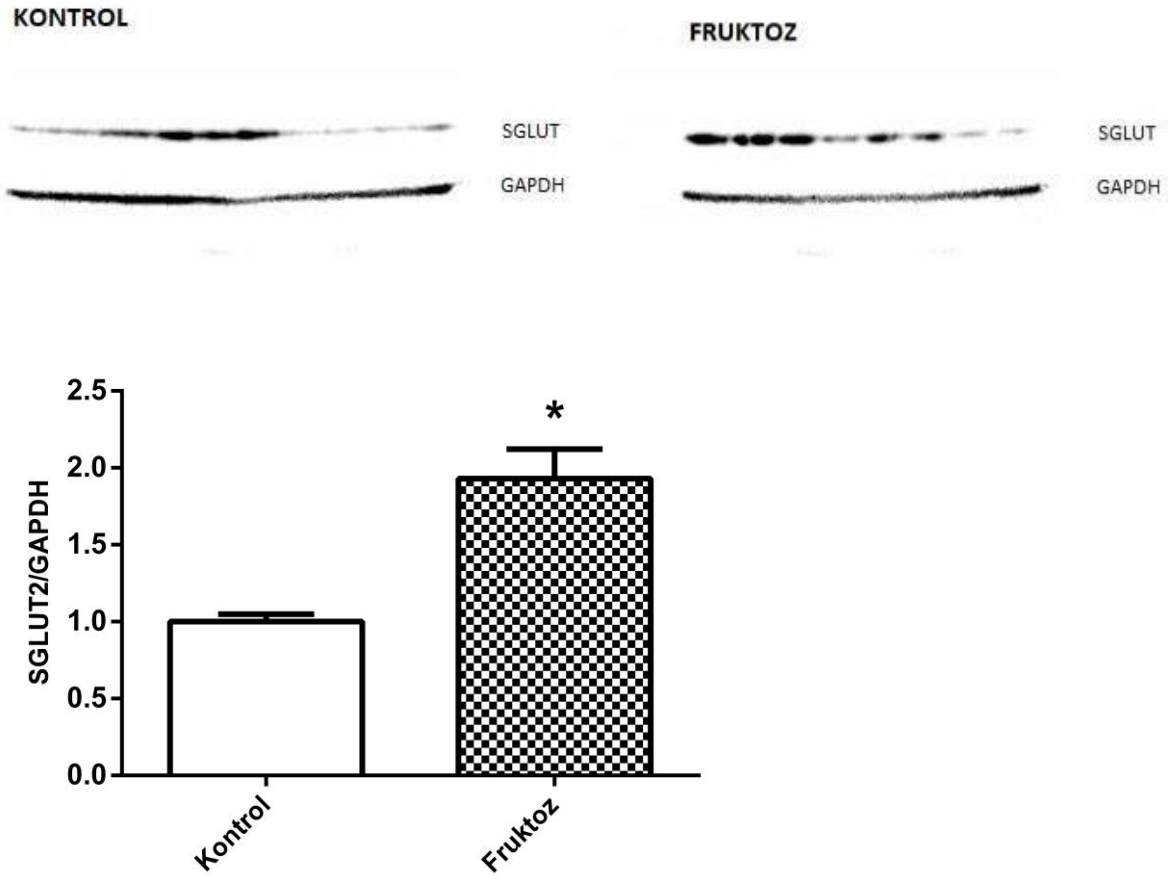
Şekil 4.9. Plazma insülin düzeyleri

Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. $n=6-9$, * $p<0,05$ kontrole göre istatistiki olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.7. Western Blot Yöntemiyle Böbrekte Belirlenen Protein Düzeyleri

4.7.1. Böbrekte SGLT2 protein düzeyi

Sıçanların böbrek dokusunda Western Blot yöntemi ile SGLT2 protein ekspresyonu ölçülmüştür. Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların SGLT2 protein miktarları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı derecede arttığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.10’da gösterilmiştir.

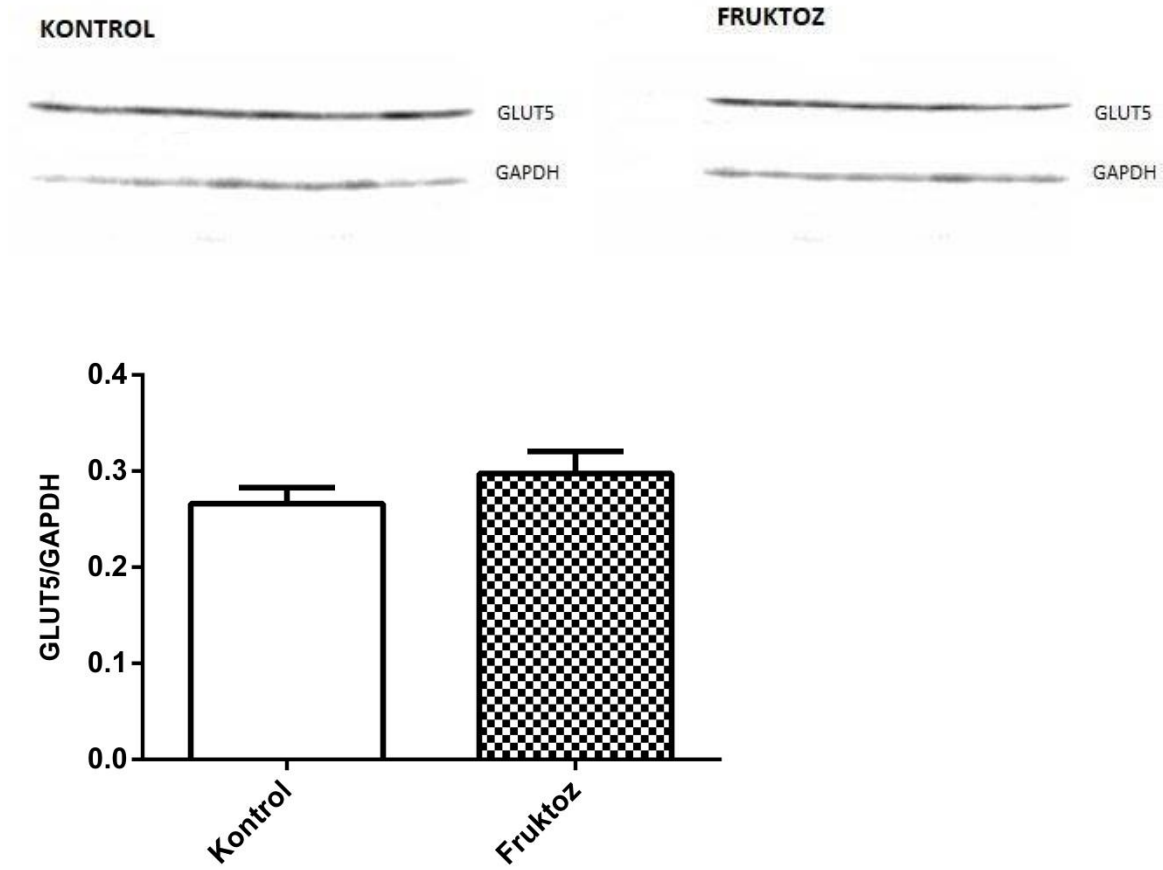


Şekil 4.10. Western Blot yöntemi ile sıçanların böbrek doku örneklerinde ölçülen SGLT2 protein ekspresyonunu gösteren temsili jel bantları

Bantlardaki protein yoğunluğu dansitometrik analiz yöntemi ile hesaplanmış ve GAPDH'ye göre oranlanmıştır. Her bar en az 6 sıçandan alınan böbrek doku örneklerini göstermektedir. Değerler ortalama $\pm$ Standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir.* $p < 0,05$ kontrole göre istatistiki olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.7.2. Böbrekte GLUT5 protein düzeyi

Sıçanların böbrek dokusunda Western Blot yöntemi ile GLUT5 protein ekspresyonu ölçülmüştür. Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların GLUT5 protein miktarları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark arttığı olmadığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.11'de gösterilmiştir.

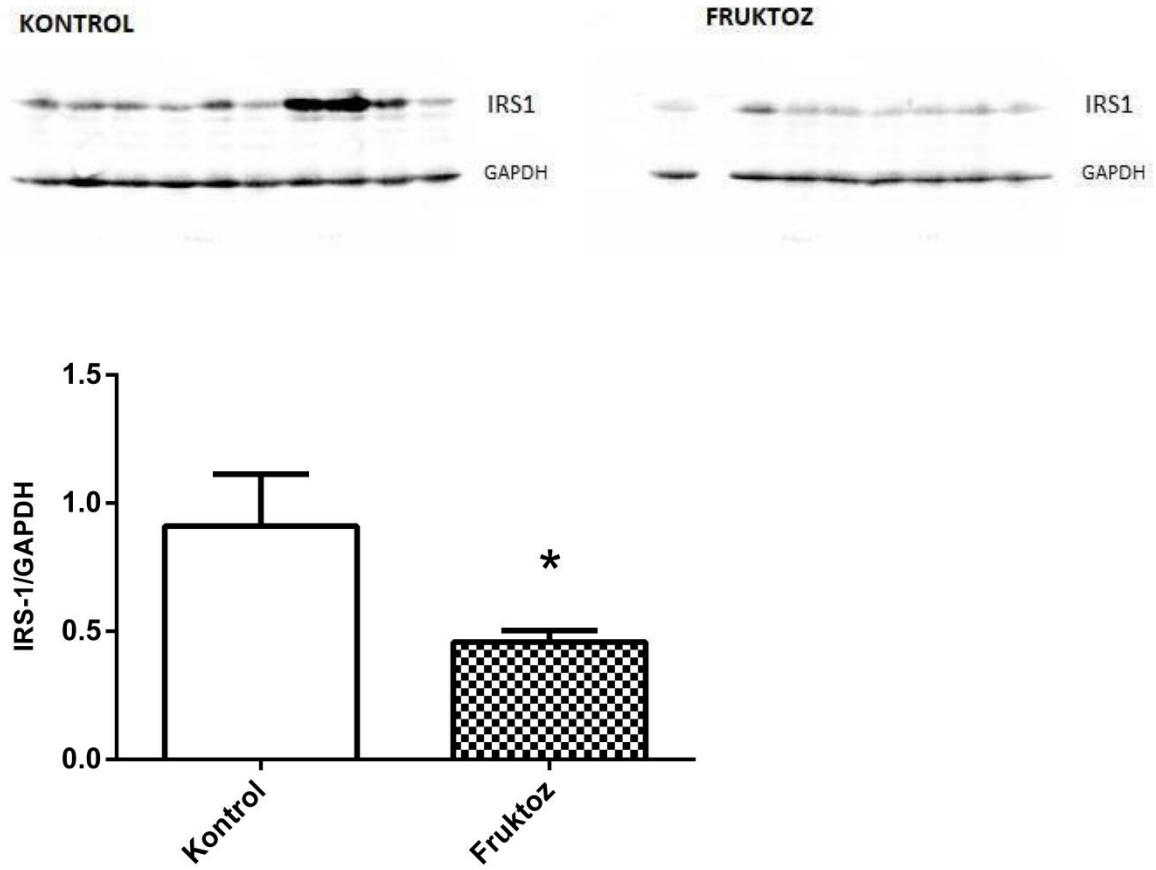


Şekil 4.11. Western Blot yöntemi ile sıçanların böbrek doku örneklerinde ölçülen GLUT5 protein ekspresyonunu gösteren temsili jel bantları

Bantlardaki protein yoğunluğu dansitometrik analiz yöntemi ile hesaplanmış ve GAPDH'ye göre oranlanmıştır. Her bar en az 6 sıçandan alınan böbrek doku örneklerini göstermektedir. Değerler ortalama $\pm$ Standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir.

4.7.3. Böbrekte IRS-1 protein düzeyi

Sıçanların böbrek dokusunda Western Blot yöntemi ile IRS-1 protein ekspresyonu ölçülmüştür. Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların, IRS-1 protein miktarları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı derecede azaldığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.12'de gösterilmiştir.



Şekil 4.12. Western Blot yöntemi ile sıçanların böbrek doku örneklerinde ölçülen IRS-1 protein ekspresyonunu gösteren temsili jel bantları

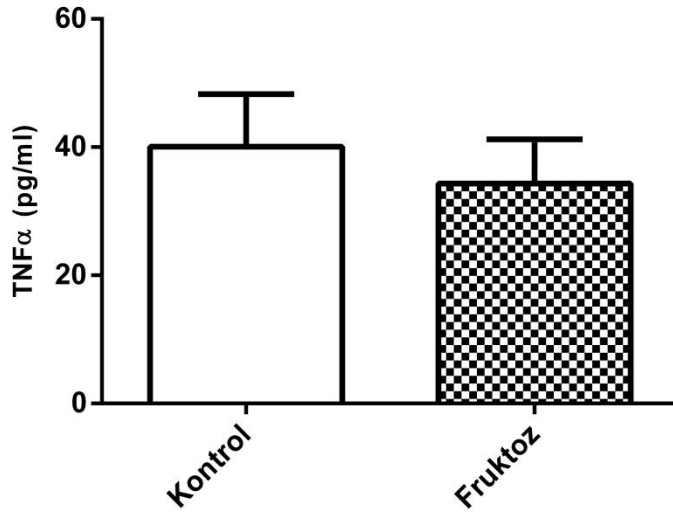
Bantlardaki protein yoğunluğu dansitometrik analiz yöntemi ile hesaplanmış ve GAPDH'ye göre oranlanmıştır. Her bar en az 6 sıçandan alınan böbrek doku örneklerini göstermektedir. Değerler ortalama $\pm$ Standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. * $p < 0,05$ kontrole göre istatistik olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.8. Plazma ve Böbrek Doku Örneğinde İnflamasyon Belirteçleri

4.8.1. Plazma ve böbrek doku örneğinde TNF- α düzeyi

Plazma TNF- α düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların plazma TNF- α düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.13'de gösterilmiştir.

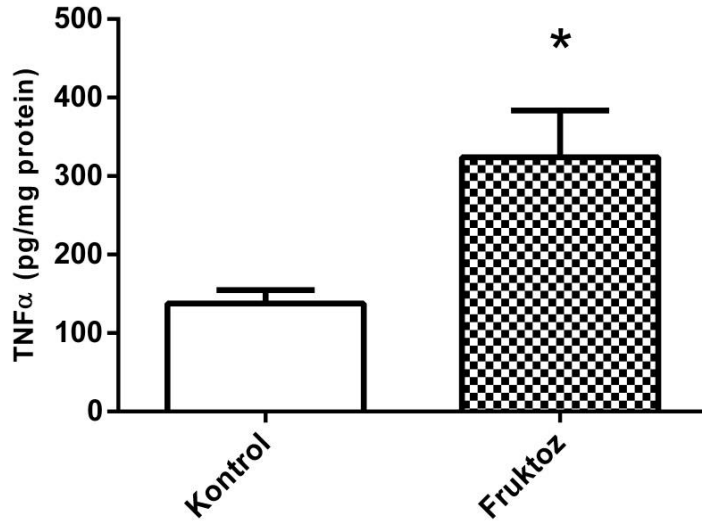


Şekil 4.13. Plazma TNF- α düzeyleri

Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. n=6-9.

Böbrek doku örneğinde TNF- α düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların böbrek TNF- α düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak önemli derecede arttığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.14’de gösterilmiştir.



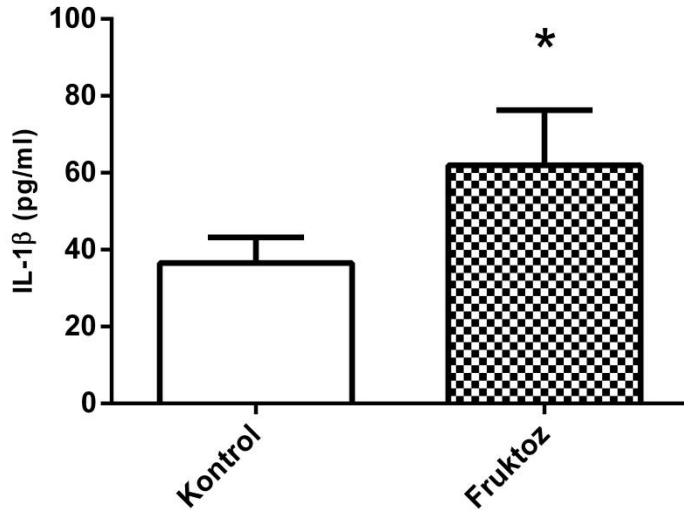
Şekil 4.14. Böbrek doku örneğinde TNF- α düzeyleri

Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. n=6-9, * p<0,05 kontrole göre istatistiki olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.8.2. Plazma ve böbrek doku örneğinde IL-1 β düzeyi

Plazma IL-1 β düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların plazma IL-1 β düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak önemli derecede arttığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.15’de gösterilmiştir.

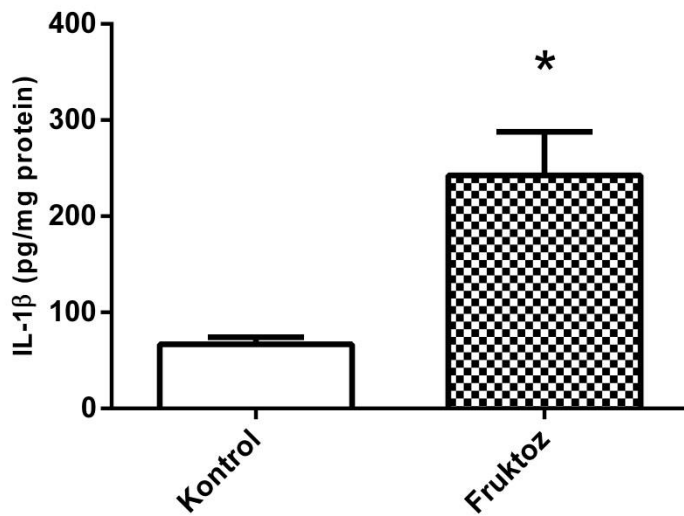


Şekil 4.15. Plazma IL-1 β düzeyleri

Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. n=6-9, * p<0,05 kontrole göre istatistik olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

Böbrek doku örneğinde IL-1 β düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların böbrek IL-1 β düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak önemli derecede arttığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.16’da gösterilmiştir.

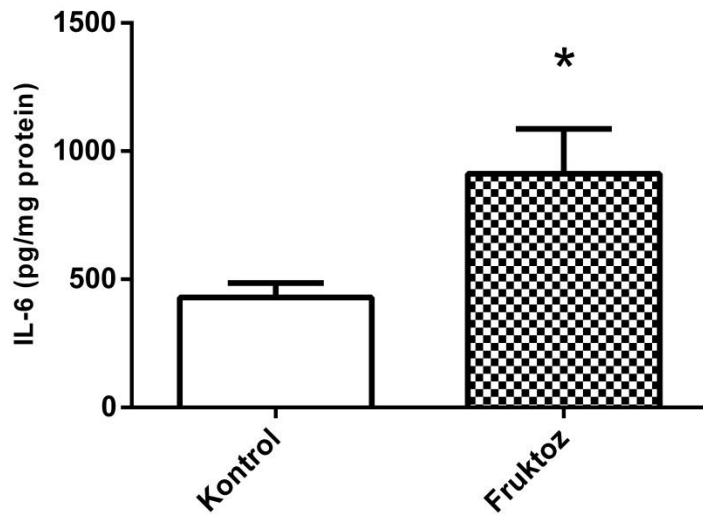


Şekil 4.16. Böbrek doku örneğinde IL-1 β düzeyleri

Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. $n=6-9$, * $p<0,05$ kontrole göre istatistik olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.8.3. Böbrek doku örneğinde IL-6 düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların böbrek IL-6 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak önemli derecede arttığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.17’de gösterilmiştir.



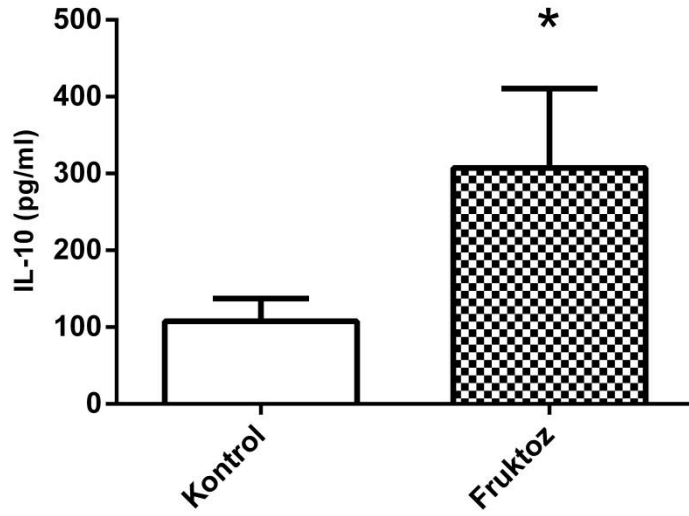
Şekil 4.17. Böbrek doku örneğinde IL-6 düzeyleri

Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. $n=6-9$, * $p<0,05$ kontrole göre istatistiki olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.8.4. Plazma ve böbrek doku örneğinde IL-10 düzeyi

Plazma IL-10 düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların plazma IL-10 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak önemli derecede arttığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.18’de gösterilmiştir.

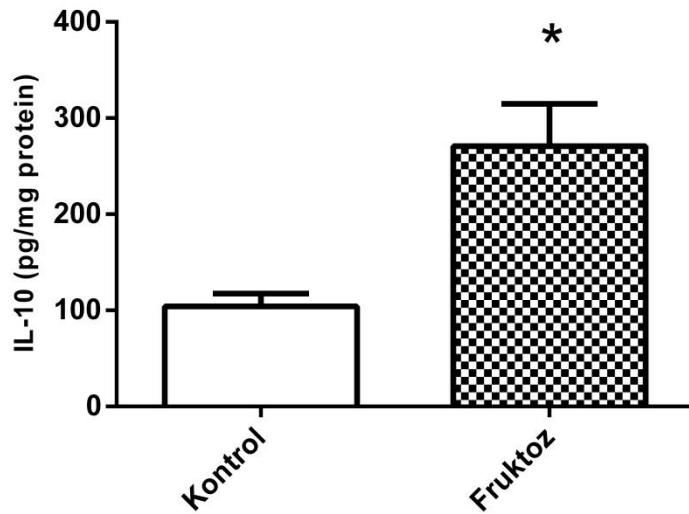


Şekil 4.18. Plazma IL-10 düzeyleri

Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. $n=6-9$, * $p<0,05$ kontrole göre istatistiki olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

Böbrek doku örneğinde IL-10 düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların böbrek IL-10 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak önemli derecede arttığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.19’da gösterilmiştir.

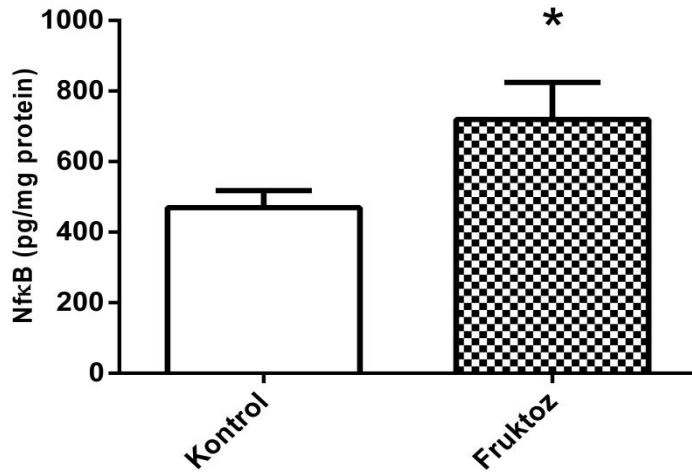


Şekil 4.19. Böbrek IL-10 düzeyleri

Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. $n=6-9$, * $p<0,05$ kontrole göre istatistiki olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.8.5. Böbrek doku örneğinde NFkB düzeyi

Diyet içinde fruktoz verilen sıçanların böbrek NFkB düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak önemli derecede arttığı bulunmuştur. Gruplara ait veriler Şekil 4.20’de gösterilmiştir.



Şekil 4.20. Böbrek doku örneğinde NfκB düzeyleri

Değerler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması olarak ifade edilmiştir. $n=6-9$, * $p<0,05$ kontrole göre istatistiki olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Şeker tüketimindeki artışın, dünya çapında obezite ve diyabet salgınlarına ve bunlarla ilişkili kardiyometabolik risk artışlarına yol açtığı kabul edilmektedir. Metabolik özelliklerinden ötürü, fruktoz diğer şekerlere göre sağlık üzerinde daha olumsuz etkiler oluşturmaktadır. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, fruktoz oranı yüksek diyetlerin metabolik sendrom gelişimine neden olduğunu göstermektedir [72].

Metabolik sendromun gelişim programlamasının patofizyolojisini ve altta yatan mekanizmalarını araştırmak için bir dizi diyet, genetik, cerrahi ve farmakolojik model geliştirilmiştir. Fruktozla zenginleştirilmiş bir diyetle beslenen kemirgenler metabolik sendromun birçok özelliğini gösterdiğinden, yüksek fruktozlu diyet metabolik sendromu indüklemek için en yaygın kullanılan modellerinden biri haline gelmiştir [73]. İnsanlarda olduğu gibi, fare ve sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalar, diyet içinde verilen fruktozun glukoz uygulamasına göre daha hızlı ve açık metabolik sendrom belirtileri oluşturduğunu göstermektedir. Yapılan birçok araştırmada fruktozun glukoz, sukroz ve polisakkaritlerle etkisi karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular, fruktozun metabolik sendrom karakteristiklerinden hiperglisemi, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, abdominal bölge ve karaciğer yağlanması oluşturunca etkisinin diğer şekerlerden daha aşikar olduğunu göstermektedir [55].

Bugüne kadar, fruktoz metabolizması ile ilgili yapılan çalışmalar öncelikle karaciğere odaklanmıştır, bu durum bozulmuş insülin duyarlılığı, artmış yağ birikimi ve dislipidemi ile ilişkilendirilmiştir [80]. Fakat fruktozun böbrek dokusunu nasıl etkilediği hakkında az şey bilinmektedir. Kemirgenlere fruktoz uygulaması, renal hipertrofi, afferent arteriyol kalınlaşması, glomerüler hipertansiyon ve kortikal vazokonstriksiyon gelişmesine neden olmuştur. Ayrıca, deneysel böbrek yetmezliği oluşturulan farelere (böbrek kütlelerinin beşte altısının çıkarılması) fruktoz verilmesi, proteinüri artışı, böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi ve glomerüloskleroz şiddetlenmesi ile hastalığın ilerlemesine neden olmuştur. Dekstroz ile beslenen farelerde ise böbrek fonksiyonlarında kötüleşme çok belirgin olmamıştır [55].

Bu çalışmada metabolik sendrom modeli, *Wistar* erkek sıçanlarda içme suyu içerisinde fruktoz (%20) verilmesi ile oluşturulmuştur. Elde edilen bulgular yüksek fruktoz diyetinin böbrek fonksiyon göstergelerinden kreatinin, inflamasyon faktörleri ve glukoz taşıyıcılarından SGLT2 düzeyini arttırarak insülin sinyal yolağına giden yolu bozduğunu göstermektedir. Bu çalışma, yüksek fruktoz diyetinin diyabet ve ilişkili hastalıkların gelişmesindeki rolünü açıklamak adına önemli bilgiler edinmemizi sağlamıştır.

Yaptığımız bu çalışmada, böbrek fonksiyon göstergelerinden plazma üre ve ürik asit düzeyinin değişmediği, fakat kreatinin ve total protein düzeyinin arttığı saptanmıştır. Serum kreatinin düzeyindeki artış nefropatinin erken bir belirtisidir [92]. Serum üre ve ürik asit düzeyleri de böbrek fonksiyonlarının temel parametreleridir. Fruktoz kaynaklı hiperglisemi böbrek fonksiyonlarını bozabileceği, plazma kreatinin, üre ve ürik asit düzeylerini ile oksidatif stresi artırabileceği önceki çalışmalarda da gösterilmiştir [93,94]. Bu çalışmada elde edilen kreatinin düzeyindeki artış, fruktoz kaynaklı böbrek fonksiyon bozukluğuna işaret edebilir.

Kemirgenler kısmen fruktoza karşı dirençlidir, çünkü karaciğerlerinde ürikaz geninin varlığına bağlı olarak fruktoza cevap olarak daha az ürik asit oluştururlar. Ürikaz, ürik asidi allantoine indirger ve sonuç olarak, sıçanlar ürik asidi karaciğerlerinde biçimlendikten sonra hızlı bir şekilde bozar. Ürikaz inhibe edildiğinde, sıçanlar daha yağlı karaciğer ve daha yüksek kan basıncı ile fruktoza karşı daha fazla metabolik tepki gösterirler [56]. Plazma üre ve ürik asit düzeylerinde değişiklik meydana gelmemesi sıçanların ürikaz enzimlerine bağlı olarak fruktoza karşı direnç geliştirmelerinden ötürü olabilir. Bununla birlikte, böbrek üre düzeyindeki artış böbrek fonksiyonlarının fruktoz diyetinden olumsuz yönde etkilendiğini göstermektedir.

Burada sunulan bulgular, önceki çalışmalarımıza uygun olarak yüksek fruktoz alımı ile hipertrigiseridemi ve hiperinsülinemi geliştiğini göstermektedir [3,48,81]. Yaptığımız bu çalışmada sıçanların vücut ağırlıkları ve böbreklerin vücut ağırlıklarına oranında önemli bir değişiklik olmadığı gözlenirken, plazma glukoz, trigliserit ve insülin düzeylerinin yüksek fruktoz grubunda anlamlı bir şekilde arttığı saptanmıştır. İnsülin sinyalizasyonun, böbrek hücre fizyolojisinde ve glomerüler bazal membranların korunmasında kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Diyabetik nefropati dünya çapında son dönem böbrek hastalığının

önde gelen nedenidir. Tip I veya tip II diyabetli bireylerin %40'ında yaşam boyu klinik olarak belirgin böbrek hastalığı olmaktadır [74].

Bu çalışmada plazmada ölçülen inflamasyon faktörlerinden TNF- α , IL-6 ve NFkB düzeylerinin değişmediği, fakat IL-10 ve IL-1 β düzeyinin arttığı saptanmıştır. Böbrek dokusunda ölçtüğümüz inflamasyon faktörlerinden TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve NFkB düzeylerinin fruktoz grubunda istatistiki olarak anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. Böbrek doku örneklerinde; SGLT2, GLUT5 ve IRS-1 protein düzeyleri Western Blot yöntemi ile belirlenmiştir. Western Blot çalışmalarında, fruktoz grubunun böbrek doku örneklerinde; insülin sinyal yolağı ana elemanlarından IRS-1 protein miktarında belirgin bir düşüş olduğu tespit edilmiştir. Glukoz taşıyıcılarından SGLT2 protein miktarında artış gözlenirken ve GLUT5'inde herhangi bir değişiklik olmadığı bulunmuştur.

İnsülinin glukoz homeostazı ve lipid metabolizmasını etkin bir biçimde kontrol ettiği iyi bilinmektedir. IR aktivasyonu ile hücrelerdeki insülinin etkisi başlatılır. İnsülin IRS-1 ve IRS-2 yoluyla gelen sinyali, Akt ve eNOS'a iletir. Daha önceki çalışmalarımızda, sıçanların kan damarları, adipoz doku ve karaciğerini içeren çeşitli dokularda yüksek fruktoz alımının insülin sinyal ileticileri IR, IRS-1, Akt ve eNOS ekspresyon seviyelerini değiştirdiği bulunmuştur [2-4,44,81]. Yüksek fruktoz ile beslenen sıçanların böbrek dokusuyla yapılan çalışmalarda, IR, IRS-1 ve Akt'ın azalmış ekspresyonu veya fosforilasyonu [82,83], IRS-1'in renal protein ekspresyonunda bir up-regülasyon olduğunu gösterilmiş olan mevcut bulgularımızla tutarlı olduğu görülmektedir. Akt ve eNOS'un gen ekspresyonlarında da tam olarak olmasa da bir dereceye kadar benzerlik gözlenmektedir. Bu bulgular, yüksek fruktoz tüketiminde böbreklerde olası bir insülin direnci durumunu ortaya çıkaracak düzeyde insülin sinyal yolu elemanlarının azaldığını gösterir. Söz konusu çalışmalar, ayrıca, kan damarları, yağ, karaciğer veya böbrek dokuları dahil organ seviyesinde inflamasyon ile bozulmuş insülin sinyalleri arasında olası bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Bu olasılık, yüksek fruktoz diyetinin, NF-kB ve IL-6 mRNA'ların ekspresyonunun yanı sıra NF-kB, TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10'un böbrek doku seviyelerini arttırdığı sonucuna varılan çalışmalarımızda desteklenmiştir. Öte yandan, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde veya tip II diyabetik sıçanlarda, böbrek kortekside IR ve IRS-1'in azalmış ekspresyonunun hiperglisemiye katkıda bulunduğu öne sürülmüştür [84, 85].

Böbrekler renal glukoneojenez ve tübüler glukozun yeniden Emilimi yoluyla glisemik kontrolde önemli bir rol oynamaktadır. Glukozun yaklaşık %90'ı proksimal tübüldeki SGLT2 ile yeniden emilir [86]. Yüksek fruktoz diyetiyle hiperglisemik koşullarda SGLT2'nin renal ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir [87]. Bu çalışmada, yüksek plazma glukoz ve insülin seviyelerinin de işaret ettiği gibi spesifik glukoz taşıyıcısı SGLT2'nin up-regulasyonu, yüksek fruktoz ile beslenen sıçanlarda tübüler glukoz geri alımının arttığını göstermektedir. Daha önce de ifade edildiği gibi bu bulgu, insülin direnci varlığında böbrek insülin sinyali ile SGLT2 ekspresyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir [88]. Rodentler üzerinde yapılan birçok araştırma ve insan çalışmaları, IRS fonksiyonundaki değişikliklerin kalp, böbrek, göz ve sinir sistemi gibi etkilenen organlardaki diyabetik komplikasyonlara katkıda bulunduğu argümanını güçlendirmektedir. Diyabetik komplikasyonun vasküler etiyolojisi, IRS protein ekspresyonu veya fosforilasyonundaki değişikliklerin, vasküler hasarı tetikleyen kronik hiperglisemi sonucu meydana geldiğini varsaymayı makul kılmaktadır [74].

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Aşırı fruktoz alımının, hiperglisemi, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, abdominal bölge ve karaciğer yağlanması ile karakterize metabolik sendrom gelişimine ve böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabileceğini destekleyen literatür bulguları giderek artmaktadır. Yapılan bu çalışmada elde edilen bulgular, yüksek fruktoz diyetinin inflamasyon faktörlerini artırarak, insülin sinyal yolağına giden yolu bozduğunu ve glukoz taşıyıcısının (SGLT2) ekspresyonunu arttırdığını göstermektedir. Bu çalışma, metabolik sendrom patalojisine yönelik olarak fruktozun böbrekte inflamasyon eşliğinde hasara yol açabileceğine dair işlevsel sonuçlar edinilmesini sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Zhang, D.M., Jiao R.Q. and Kong, L.D. (2017). High dietary fructose: Direct or indirect dangerous factors disturbing tissue and organ function. *Nutrients*, 9, 335.
2. Pektas, M.B., Sadi, G. and Akar, F. (2015). Long-term dietary fructose causes gender-different metabolic and vascular dysfunction in rats: modulatory effects of resveratrol. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 37(4), 1407-1420.
3. Pektas, M.B., Yücel, G., Koca, H.B., Sadi, G., Yıldırım, O.G., Ozturk, G. and Akar, F. (2017). Dietary fructose induced hepatic injury in male and female rats: influence of resveratrol. *Drug Research*, 67(02),103-110.
4. Pektas, M.B., Koca, H.B., Sadi, G. and Akar, F. (2016). Dietary fructose activates insülin signaling and inflammation in adipose tissue: modulatory role of resveratrol. *Biomed Research International*, 801425,1-10.
5. Pan, Y. and Kong, L-D. (2018). High fructose diet-induced metabolic syndrome: Pathophysiological mechanism and treatment by traditional Chinese medicine. *Pharmacological Research*, 130, 438-450.
6. Wong, S.K., Chin, K-Y., Suhaimi, F.H., Fairus, A. and Ima-Nirwana, S. (2016). Animal models of metabolic syndrome: A review. *Nutrition & Metabolism*, 13, 65.
7. Al-Hamad, D. and Raman, V. (2017). Metabolic syndrome in children and adolescents. *Translational Pediatrics*, 6(4), 397-407.
8. Pucci, G., Alcidi, R., Tap, L., Battista, F. Mattace-Raso, F. and Schillaci, G. (2017). Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacological Research*, 120, 34-42.
9. Via, M.A. and Mechanick, J.I. (2016). Nutrition in type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Medical Clinics of North America*, 100, 1285-1302.
10. Stanhope, K.L. (2015). Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 53(1),52-67.
11. Bidwell, A.J. (2017). Chronic fructose ingestion as a major health concern: Is a sedentary life style making it worse? A review. *Nutrients*, 9, 549.
12. Rippe, J. M., Sievenpiper, J. L., Lè, K-A., White, J. S., Clemens, R. And Angelopoulos, T. J. (2016) What is the appropriate upper limit for added sugars consumption? *Nutrition Reviews*, 75(1), 18–36.
13. Johnson, R.K., Appel, L. J., Brands, M., Howard, B. V., Lefevre, M., Lustig, R. H., Sacks, F., Steffen, L. M. and Wylie-Rosett, J. (2009). Dietary sugars intake and cardiovascular health a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 120, 1011-1020.

14. Cozma, A.I. and Sievenpiper, J.L. (2013). The role of fructose, sucrose, and high-fructose corn syrup in diabetes. *US Endocrinology*, 9(2), 128-138.
15. Caliceti, C., Calabria, D., Roda, A. and Cicero, A.F.G. (2017). Fructose intake, serum uric acid, and cardiometabolic disorders: A critical review. *Nutrients*, 9, 395.
16. Neilson, E. G. The fructose nation. (2007). *Journals of the American Society of Nephrology*, 18(10), 2619-2621.
17. Campos, V.C. ve Tappy, L. (2016). Physiological handling of dietary fructose-containing sugars: implications for health. *International Journal of Obesity*, 40, 6-11.
18. Sadi, G ve Gureay, T. (2009). Gene expressions of mn-sod and gpx-1 in streptozotocin-induced diabetes: Effect of antioxidants. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 327, 127-134.
19. Charrez, B., Qiao, L. ve Hebbard, L. (2015). The role of fructose in metabolism and cancer. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 22(2), 79–89.
20. Nelson, D.L. and Cox, M.M. (2005). *Lehninger Biyokimyanın İlkeleri* (Üçüncü Baskı). (Çev. Nedret Kılıç) Ankara: Palme Yayıncılık. (Eserin orijinali 2001’de yayımlandı), 303-308.
21. İnternet: United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service, USDA Food Composition Databases. (2018). URL:<https://ndb.nal.usda.gov/ndb/search>, Son ErişimTarihi: 13 Ağustos 2018.
22. Schurmann, A. (2008). Insight into the ‘odd’ hexose transporters GLUT3, GLUT5 and GLUT7. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 295, 225-226.
23. Jones, H. F., Butler, R. N and Brooks D. A. (2011). Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal Liver Physiology*, 300(2), 202-206.
24. Tappy, L. and Rosset, R. (2017). Fructose metabolism from a functional perspective: Implications for athletes. *Sports Medicine*, 47(1), 23–32.
25. Tran, L.T., Yuen V.G. and McNeill, J.H. (2009). The fructose-fed rat: A review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 332(1-2), 145-159.
26. Ares, G.R. and Ortiz, P.A. (2015). Direct renal effects of a fructose-enriched diet: interaction with high salt intake. *American Journal Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 309, 1078-1081.
27. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2018). *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım, 11.
28. Rippe, J.M. and Angelopoulos, T.J. (2016). Sugars, obesity, and cardiovascular disease: results from recent randomized control trials. *European Journal of Nutrition*, 55(2), 45-53.

29. Türkiye İstatistik Kurumu. (2015). *Haber Bülteni, Türkiye Sağlık Araştırması 2014*. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu, 18854.
30. Türkiye İstatistik Kurumu. (2017). *Haber Bülteni, Türkiye Sağlık Araştırması 2016*. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu, 24573.
31. Wider, M.D. (2016). Metabolic syndrome and the hepatorenal reflex. *Surgical Neurology International*, 7, 83.
32. Odermatt, A. (2011). The Western-style diet: a major risk factor for impaired kidney function and chronic kidney disease. *American Journal of Physiology- Renal Physiology*, 301, 919–931.
33. Karalius, V. P. and Shoham, D. A. (2013). Dietary sugar and artificial sweetener intake and chronic kidney disease: A review. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 20(2), 157-164.
34. Ibrahim, M., Bonfiglio, S., Schlögl, M., Vinales, K.L., Piaggi, P., Venti, C., Walter, M., Krakoff, J. and Thearle, M.S. (2018). Energy expenditure and hormone responses in humans after over eating high-fructose corn syrup versus whole-wheat foods. *Obesity (Silver Spring)*, 26(1), 141-149.
35. Samuel, V.T. and Shulman, G.I. (2012). Integrating mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*, 148(5), 852-871.
36. Horita, S., Nakamura, M., Suzuki, M., Satoh, N., Suzuki, A. and Seki, G. (2016). Selective insulin resistance in the kidney. *BioMed Research International*, 5825170, 1-8.
37. White, M.F. (2002). IRS proteins and the common path to diabetes. *American Journal Physiology- Endocrinology Metabolism*, 283, 413-422.
38. Gehart, H., Kumpf, S., Ittner, A. and Ricci, R. (2010). MAPK signalling in cellular metabolism: stress or wellness? *EMBO Reports*, 11(11), 834-840.
39. Kim, J.A., Wei, Y. and Sowers, J.R. (2008). Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circulation Research*, 102(4), 401-414.
40. Fritsche, L., Weigert, C., Häring, H.U. and Lehmann, R. (2008). How insulin receptor substrate proteins regulate the metabolic capacity of the liver-implications for health and disease. *Current Medicinal Chemistry*, 15(13), 1316-1329.
41. Riby, J.E., Fujisawa, T. and Kretchmer, N. (1993). Fructose Absorption. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 58, 753-748.
42. Dornas, C.W., Lima, W.G de., Pedrosa, M.L. and Silva, M.E. (2015). Health implications of high fructose intake and current research. *Advances in Nutrition*, 6, 729-737.

43. Toyoda, K., Suzuki, Y., Muta, K., Masuyama, T., Kakimoto, K., Kobayashi, A., Shoda, T. and Sugai, S. (2018). High fructose diet feeding accelerates diabetic nephropathy in Spontaneously Diabetic Torii (SDT) rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, 43(1), 45-58.
44. Sadi, G., Ergin, V., Güldal, Y., Pektaş, M.B., Yildirim, O.G., Menevşe, A. and Akar F. (2015). High-fructose corn syrup-induced hepatic dysfunction in rats: improving effect of resveratrol. *European Journal of Nutrition*, 54, 895-904.
45. Softic, S., Cohen, D.E., and Kahn, C.R. (2016). Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liverdisease. *Digestive Diseases Sciences*, 61(5), 1282-1293.
46. Ko, E.A., Kim, H.R., Kim, Y.B., Kim, H.S. and Lee, S.H. (2017). Effect of high fructose corn syrup (HFCS) in take on the female reproductive organs and lipid accumulation in adulrats. *Development & Reproduction*, 21(2), 151-156.
47. Dhingra, R., Sullivan, L., Jacques, P.F., Wang, T.J., Fox, C.S., Meigs, J.B., D'Agostino, R.B., Gaziano, J.M. and Vasan, R.S. (2007). Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation*, 116(5), 480-488.
48. Akar, F., Uludağ, O., Aydın, A., Aytekin, Y.A., Elbeg, S., Tuzcu, M. and Sahin, K. (2012). High-fructose corn syrup causes vascular dysfunction associated with metabolic disturbance in rats: Protective effect of resveratrol. *Food and Chemical Toxicology*, 50, 21.
49. Francisqueti, F.V., Santos, K.C., Ferron, A.J., Lo, A.T., Minatel, I.O., Campos, D.H., Ferreira, A.L. and Corrêa, C.R. (2016). Fructose: Toxic effect on cardiorenal risk factors and redox state. *SAGE Open Medicine*, 4, 1-6.
50. Feletou, M. and Vanhoutte, V.M. (2006). Endothelial dysfunction: A multifaceted disorder. *American Journal Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 291, 985-1002.
51. Pryor, W.A. and Squadrito, G.L. (1995). The chemistry of peroxynitrite a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *American Journal of Physiology*, 268, 699-722.
52. Zou, C-Y., Gong, Y., Liang, J. (2014). Metabolic signaling of insülin secretion by pancreatic β -cell and its derangement in type 2 diabetes. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18(15), 2215-2227.
53. Jia, G., Aroor, A.R., Whaley-Connell, A.T. and Sowers, J.R. (2014). Fructose and uric acid: Isthere a role in endothelial function? *Current Hypertension Reports*, 16, 434.
54. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2018). Hipertansiyon tani ve tedavi kılavuzu. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım, 1-8.

55. Johnson, R.J., Segal, M.S., Sautin, Y., Nakagawa, T., Feig, D.I., Kang, D.H., Gersch, M.S., Benner, S. and Sanchez-Lozada, L.G. (2007). Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease and cardiovascular disease. *The American Journal Clinical Nutrition*, 86, 899–906.
56. Johnson, R.J., Nakagawa, T.L., Sanchez-Lozada, G., Shafiu, M., Sundaram, S., Le, M., Ishimoto, T., Sautin Y.Y. and Lanaspa, M.M. (2013). Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*, 62(10), 3307-3315.
57. Johnson, R.J., Sanchez-Lozada, L.G. and Nakagawa, T. (2010). The effect of fructose on renal biology and disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21, 2036-2039.
58. Rizkalla, S. W. (2010). Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutrition & Metabolism*, 7, 82.
59. So, A. and Thorens, B. (2010). Uric acid transport and disease. *Journal of Clinical Investigation*, 120, 1791-1799.
60. Soltani, Z., Rasheed, K., Kapusta, D.R. and Reisin, E. (2013). Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: Is it time for reappraisal? *Current Hypertension Reviews*, 15, 175-181.
61. Johnson, R.J., Sánchez-Lozada, L.G., Andrews P. and Lanaspa M.A. (2017). Perspective: A historical and scientific perspective of sugar and its relation with obesity and diabetes. *Advances in Nutrition*, 8, 412-422.
62. Khitan, Z. and Kim, D. H. (2013). Fructose: A key factor in the development of metabolic syndrome and hypertension. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 682673, 1-12.
63. Bray, G. (2008). Fructose: should we worry? *International Journal of Obesity*, 32, 127-131.
64. Jindal, A., Garcia-Touza, M., Jindal, N., Whaley-Connell, A. and Sowers, J. R. (2013). Diabetic kidney disease and the cardiorenal syndrome: Old disease, new perspectives. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*, 42, 789-808.
65. Ferrannini, E. and Nannipieri, M. (1998). *Effects of insulin on the kidney and the cardiovascular system* (Fifth edition). Baston: Springer, 131–140.
66. Douard, V. and Ferraris, R.P. (2013). The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake. *The Journal of Physiology*, 591(2), 401-414.
67. Prince, P.D., Lanzi, C.R., Toblli, J.E., Elesgaray, R., Oteiza, P.I., Fraga, C.G. and Galleano, M. (2016). Dietary (-) epicatechin mitigates oxidative stress, NO metabolism alterations, and inflammation in renal cortex from fructose-fed rats. *Free Radical Biology & Medicine*, 90, 35-46.

68. Sanghavi, M., Vajir M., Kumar, S. and Tikoo, K. (2015). NFAT inhibitor tributyl hexadecyl phosphonium bromide, ameliorates high fructose induced insulin resistance and nephropathy. *Chemico-Biological Interactions*, 240, 268-277.
69. Bratoeva, K., Stoyanov, G.S., Merdzhanova, A. and Radanova, M. (2017). Manifestations of renal impairment in fructose-induced metabolic syndrome. *Cureus*, 9(11), 1826.
70. Fan, C.Y., Wang, M.X., Ge, C.X., Wang, X., Li, J.M. and Kong, L.D. (2014). Betaine supplementation protects against high-fructose-induced renal injury in rats. *The Journal Nutritional Biochemistry*, 25(3), 353-362.
71. Komnenov, D., Levanovich, P.E. and Rossi, N.F. (2019). Hypertension associated with fructose and high salt: Renal and sympathetic mechanisms. *Nutrients*, 11, 569.
72. Hannou, S.A., Haslam, D.E., McKeown N.M. and Herman M.A. (2018). Fructose metabolism and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*, 128(2), 545–555.
73. Lee, W-C., Wu, K. L.H., Leu, S. and Tain, Y-L. (2018). Translational insights on developmental origins of metabolic syndrome: Focus on fructose consumption. *Biomedical Journal*, 41, 96-101.
74. Lavin, D.P., White, M.F. and Brazil, D.P. (2016). IRS protein sand diabetic complications. *Diabetologia*, 59, 2280–2291.
75. Keane K. And Newsholme, P. (2014). Metabolic regulation of insulin secretion, insulin and chronic. *Vitamins and Hormones*, 95, 1-33.
76. Yaribeygi, H., Farrokhi, F. R., Butler, A. E. And Sahebkar, A. (2019) Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of Cellular Physiology*, 234, 8152–8161.
77. Kosmas, C. E., Silverio, D., Tsomidou C., Salcedo, M. D., Montan, P. D. And Guzman, E. (2018). The impact of insulin resistance and chronic kidney disease on inflammation and cardiovascular disease. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 11, 1–6.
78. Singh, S., Sharma, R., Kumari, M. And Tiwari, S. (2019). Insulin receptors in the kidneys in health and disease. *World Journal of Nephrology*, 8(1), 11-22.
79. Dave, N., Wu, J. and Thomas, S. (2018) Chronic kidney disease-induced insulin resistance: Current state of the field. *Current Diabetes Reports*, 18(44), 1-7.
80. Pinnick, K. E. and Hodson, L. (2019) Challenging metabolic tissues with fructose: tissue-specific and sex-specific responses. *The Journal of Physiology*, 0(0), 1–11.
81. Babacanoglu, C., Yildirim, N., Sadi, G., Pektas, M. B. and Akar, F. (2013). Resveratrol prevents high fructose corn syrup-induced vascular insulin resistance and dysfunction in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 160-167.

82. Hu, Q. H., Zhang, X., Pan, Y., Li, Y. C. and Kong, L. D. (2012). Allopurinol, quercetin and rutin ameliorate renal NLRP3 inflammasome activation and lipid accumulation in fructose-fed rats. *Biochemical Pharmacology*, 84, 113-125.
83. Fan, C. Y., Wang, M. X., Ge, C. X., Wang, Li, J. M. and Kong, L. D. (2014). Betaine supplementation protects against high-fructose-induced renal injury in rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(3), 353-362.
84. Nakamura, M., Satoh, N., Suzuki, M., Kume, H., Homma, Y., Seki, G. and Horita S. (2015). Stimulatory effect of insulin on renal proximal tubule sodium transport is preserved in type 2 diabetes with nephropathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 461(1), 154-158.
85. Pandey, G., Shankar, K., Makhija, E., Gaikwad, A., Ecelberger, C., Mandhani, A., Srivastava, A. and Tiwari, S. (2017). Reduced insulin receptor expression enhances proximal tubule gluconeogenesis. *Journal of Cellular Biochemistry*, 118(2), 276-285.
86. Pecoits-Filho, R., Abensur, H., Betônico, C. C. R., MacHado, A. D., Parente E. B., Queiroz, M., Salles, J. E. N., Titan S. and Vencio, S. (2016). Interactions between kidney disease and diabetes: Dangerous liaisons. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 8, 50.
87. Ng, H. Y., Lee, Y. T., Kuo, W. H., Huang, P. C., Lee, W. C. and Lee, C. T. (2018). Alterations of renal epithelial glucose and uric acid transporters in fructose induced metabolic syndrome. *Kidney and Blood Pressure Research*, 43(6), 1822-1831.
88. Nizar, J. M., Shepard, B. D., Vo, V. T. and Bhalla, V. (2018) Renal tubule insulin receptor modestly promotes elevated blood pressure and markedly stimulates glucose reabsorption. *Journal of Clinical Investigation*, 3(16), 1-13.
89. Prince, P. D., Lanzi, C. R., Fraga, C. G. And Galleano, M. (2019). Dietary (–)-epicatechin affects NF-κB activation and NADPH oxidases in the kidney cortex of high-fructose-fed rats. *Food & Function*, 10, 26–32.
90. Rosas-Villegas, A., Sánchez-Tapia, M., Avila-Nava, A., Ramírez, V., Tovar, A. R. and Torres, N. (2017). Differential effect of sucrose and fructose in combination with a high fat diet on intestinal microbiota and kidney oxidative stress. *Nutrients*, 9, 393.
91. Qiao, Y., Xu, L., Tao, X., Yin, L., Qi, Y., Xu, Y., Han, X., Tang, Z., Ma, X., Liu, K. and Peng, J. (2018). Protective effects of dioscin against fructose-induced renal damage via adjusting Sirt3-mediated oxidative stress, fibrosis, lipid metabolism and inflammation. *Toxicology Letters*, 284, 37–45.
92. Dabla, P. K. Renal function in diabetic nephropathy. (2010). *World Journal of Diabetes*, 1, 48-56.
93. Chaudhary, K., Malhotra, K., Sowers, J. and Aroor, A. (2013). Uric acid-key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Medicine*, 3, 208-220.

94. Aoyama, M., Isshiki K. Kume, S., Chin-Kanasaki, M., Araki, H., Araki, S-I., Koya, D., Haneda, M., Kashiwagi, A. Maegawa H. And Uzu, T. (2012). Fructose induces tubulointerstitial injury in kidney of mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 419, 244-290.

EKLER

EK-1. Etik Kurul İzni

Evrak Tarih ve Sayısı: 15/11/2016-E.137451



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Fatma AKAR
Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Fatma AKAR, Mehmet Bilgehan PEKTAŞ, Onur Gökhan YILDIRIM, Elif BİLİM, Gözde ÖZTÜRK ve Esra SUMLU'dan oluşan, G.Ü.ET-16.074 kod numaralı ve "*Diyet İçinde Fruktöz Verilmesinin Sıçanlarda Böbrek Fonksiyon Belirteçleri, Glukoz Taşıyıcıları, İnsülin ve inflamasyon Yolakları Üzerine Etkisinin İncelenmesi*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-16.074 and entitled "*Investigation of the effects dietary fructose on renal function markers, glucose transporters, insulin and inflammation pathways in kidney of rats*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Ek:1 Liste

Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 Faks:0 (312) 202 20 63
e-Posta :hadyek@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://hadyek.gazi.edu.tr/

Bilgi için :Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Ek-2. Tez Konusu Önerme

Evrak Tarih ve Sayısı: 28/11/2016-E.143117



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



Sayı : 14574941-100-
Konu : Tez Konusu Önerme

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI (ECZACILIK)

Enstitümüz Yönetim Kurulunun 22.11.2016 tarih ve 26 nolu toplantısında alınan karar metni aşağıda yer almaktadır.
Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim

e-imzalıdır
Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Enstitü Müdürü

Karar 26/02- Enstitümüzün anabilim/bilim dalı başkanlıklarından gelen yazılar doğrultusunda, Gazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin 27. maddesi gereğince, aşağıda bilgileri yer alan ve yüksek lisans öğrencileri adına düzenlenen formlarda yer alan **tez konusu önerilerinin ve tez konusu değişikliklerinin** kabulüne oybirliği ile karar verilmiştir.

YÜKSEK LİSANS			
158509101	Elif BİLİM	Farmakoloji (Ecz)	Prof. Dr. Fatma AKAR
Tez Konusu	Diyet İçinde Fruktoz Verilmesinin Sıçanlarda Böbrek Fonksiyon Belirteçleri, Glukoz Taşıyıcıları, İnsülin ve İnflamasyon Yolakları Üzerine Etkisinin İncelenmesi		

DAĞITIM
Gereği:
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne »
Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanlığı
(Eczacılık)

Bilgi:
Sayın Prof. Dr. Fatma AKAR

Emniyet Mah. Taç Sok. No: 3 06330 Eczacılık Fakültesi Dekanlık Binası 1. Kat Etiler
Y.Mahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 33 87 Faks:0 (312) 212 49 85
e-Posta : saglikb@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://saglikb.gazi.edu.tr/

Bilgi için :Aykut ORHAN
Hizmetli
Telefon No:2023248

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : BİLİM, Elif

Uyruğu : T.C.

Doğumtarihi ve yeri : 12.08.1988-Şişli

Medeni hali : Evli

Telefon : 0 (542) 2895832

e-mail : elifgokce.bilim@gmail.com



Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi Farmakoloji ABD	Devam ediyor
Lisans	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2012
Lise	Üsküdar Burhan Felek Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi	2006

İş Deneyimi,

Yıl	Yer	Görev
2018-devam ediyor	T.C. Sağlık Bakanlığı Sancaktepe Şehit Prof.Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Eczacı
2014-2018	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Eczacı/ Tıbbi sarf depo sorumlusu/ TPN ünite sorumlusu

Yıl	Yer	Görev
2014	Boyabat 75. yıl Devlet Hastanesi	Eczacı
2012-2013	Bülent Eczanesi (Karaköy)	Mesul müdür eczacı

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Kitap okumak, seyahat etmek, yemek yapmak



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

