Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 33, No. 1, Spring 2023 ORIGINAL ARTICLE

Toxicity assessment of high fructose corn syrup-55: a repeated dose oral toxicity study in uterus and ovaries of female rats

Roya Mirzaei[1], Sepideh Arbabi Bidgoli[1], Roya Khosrokhavar[2], Shahram Shoeibi[2], Hamidreza Ahmadi Ashtiani[3]
[1] Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tehran Medical Sciences Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2]Food and Drug Laboratory Research Center, Food and Drug Administration, Ministry of Health, Tehran, Iran
[3]Department of clinical Biochemistry, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.1.4.6]
[DOI: 10.52547/iau.33.1.29]

Abstract

Background: High-fructose corn syrup-55 (HFCS-55) is a common sweetener in the food industry. Recently, we have investigated and published the effects of uncontrolled long-term oral ingestion of 55-HFCS compared to sucrose on primary ovarian insufficiency in female rats. This study aimed to compare the effects of short-term controlled HFCS-55 administration with sucrose and its possible effects on the uterine and ovarian tissue of female rats compared to the long-term model.
Materials and methods: According to OECD guideline (No. 407), 15 female rats were divided into three groups. The control group received distilled water; the second group received sucrose 75%; the third group received HFCS-55; 1ml/100 g body weight, for 28 days by gavage. The pattern of energy intake, weight, behavioral changes, and indicators of biochemical and histopathology were evaluated on day 29.
Results: There were no reports of death, or changes in energy intake, weight, and behavior. Out of lipid profile and biochemical factors, serum levels of uric acid and HDL in the HFCS-55 and sucrose groups were significantly reduced compared to the control. In the HFCS-55 group, cell apoptosis was recorded in the uterine tissue (similar to the 90-day study), and ovarian tissue congestion was reported like in the 90-day study.
Conclusion: Results of our study compared to the 90-day study, indicate the vulnerability of the uterine and ovarian tissues caused by fructose. The possible damage risk of HFCS-55 on the uterus and ovary of women needs further epidemiological studies.
Keywords: *High fructose corn syrup, HFCS-55, Sucrose, Toxicity, Fructose.*

Cited as: Mirzaei R, Arbabi Bidgoli S, Khosrokhavar R, Shoeibi SH, Ahmadi Ashtiani HR. Toxicity assessment of high fructose corn syrup-55: a repeated dose oral toxicity study in uterus and ovaries of female rats. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2023; 33(1): **29-39.**

Correspondence to: Sepideh Arbabi Bidgoli
Tel: *02188003470*
E-mail: sepideharbabi@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0003-4830-8680
Received: 17 Jun 2023; **Accepted:** 28 Jun 2023

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۳، شماره ۱، بهار ۱۴۰۲، صفحات ۲۹ تا ۳۹

Original Article

ارزیابی سمیت خوراکی شربت ذرت با فروکتوز بالا-۵۵ (HFCS-55): یک مطالعه ۲۸ روزه برروی تخمدان ورحم موش صحرایی ماده

رویا میرزایی[۱]، سپیده اربابی بیدگلی[۱]، رویا خسروخاور[۲]، شهرام شعیبی[۲]، حمیدرضا احمد آشتیانی[۳]

[۱] گروه سم شناسی داروشناسی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاداسلامی ، تهران، ایران
[۳] مرکز تحقیقات غذا و دارو، سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت- درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران
[۳] گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، ، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاداسلامی ، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *شربت ذرت با فروکتوز بالا-۵۵ (HFCS-55)، شیرین کننده متداولی در صنایع غذایی است. اخیرا اثرات سوء مصرف خوراکی بلند مدت کنترل نشده HFCS-55 در مقایسه با سوکروز بر ناکارآمدی تخمدان موش صحرایی ماده را منتشر کرده‌ایم. هدف این مطالعه مقایسه اثرات مصرف کنترل شده کوتاه مدت HFCS-55 با سوکروز و تاثیرات احتمالی آن بر بافت رحم و تخمدان موش-های صحرایی ماده در مقایسه با مصرف بلند مدت آن بود.*

روش بررسی: *طبق گایدلاین OECD (شماره ۴۰۷)، ۱۵سر موش صحرایی ماده به ۳ گروه تقسیم شدند. گروه کنترل دریافت کننده آب مقطر، گروه دوم دریافت‌کننده سوکروز ۷۵ ٪ و گروه سوم دریافت‌کننده HFCS-55 به میزان ml/۱۰۰ g ۱ وزن بدن به شکل گاواژ (۲۸ روز) بودند. الگوی دریافت انرژی، وزن، تغییرات رفتاری و شاخص های بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژی در روز ۲۹ مورد ارزیابی قرار گرفت.*

یافته‌ها: *هیچ گزارش مرگ و میر، تغییرات در الگوی انرژی، وزن و رفتار دیده نشد. از بین پروفایل لیپیدی و فاکتورهای بیوشیمیایی، صرفا سطح سرمی اسید اوریک و HDL در گروه های HFCS-55 و سوکروز نسبت به کنترل کاهش معنی‌داری یافت. درگروه HFCS-55 آپوپتوز سلولی در بافت رحم و احتقان بافت تخمدان ثبت شد که مشابه الگوی مطالعه ۹۰ روزه بود.*

نتیجه‌گیری: *نتایج این مطالعه در تطبیق با مطالعه ۹۰ روزه، دلالت بر آسیب پذیری بافت رحم و تخمدان نسبت به فروکتوز در مقایسه با سوکروز دارد. خطر آسیب احتمالی HFCS-55 بر رحم و تخمدان زنان نیاز به مطالعات تکمیلی دارد.*

واژگان کلیدی: *شربت ذرت با فروکتوز بالا، HFCS-۵۵، ساکارز، سمیت، فروکتوز.*

مقدمه

امروزه با افزایش کمی و کیفی مطالعات برروی اثرات متابولیکی شیرین کننده های مواد غذایی به خصوص مصرف فروکتوز در مواد غذایی با موضوعی بحث بر انگیز در حوزه سلامت جامعه روبرو هستیم (۱-۴). در طول ۳۰ سال گذشته، مقدار شیرین کننده های مصرفی در تولیدات محصولات غذایی آماده سراسر جهان به همراه سایر منابع اصلی کالری در رژیم غذایی از جمله چربی های اضافه شده به مواد غذایی به شکل معنی‌داری افزایش یافته است و با تغییرات همزمان در سبک زندگی افراد جامعه منجر به افزایش شیوع اضافه وزن و چاقی در سطح جهان گردیده است (۵). یکی از شیرین کننده‌های رایج مورد استفاده در صنعت غذا طی چند دهه اخیر، شربت ذرت با فروکتوز بالا (HFCS-۵۵) است. به موازات افزایش مصرف این ماده این فرضیه که مصرف فروکتوز از طریق مصرف نوشیدنی ها و مواد غذایی فراوری شده و کارخانه‌ای، ممکن است اثرات نامطلوب بر سلامت انسان

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، سپیده اربابی بیدگلی (**email**: sepideharbabi@yahoo.com)
ORCID ID: 0000-0003-4830-8680
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۰/۲۷
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۸

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-09]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.1.4.6]
[DOI: 10.52547/iau.33.1.29]

داشته باشد و با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های غیرواگیردار، مانند چاقی، دیابت نوع ۲، دیس لیپیدمی، اختلالات سیستم تولید مثلی و سرطان همراه باشد قوت گرفته است (۴). در واقع دریافت انرژی اضافه بر نیاز از طریق مصرف فروکتوز (یا شیرین کننده‌های حاوی فروکتوز مانند HFCS-۵۵) با امکان اضافه وزن و تغییرات متابولیکی همراه است (۶)، اما تولید کنندگان صنایع غذایی و نوشیدنی‌های شیرین بنا بر دلایل منطقی اقتصادی و تجاری ترجیح می‌دهند از HFCS به جای گلوکز و ساکارز استفاده کنند، چون این ماده ارزان ضمن حفظ خواص مطلوب ماده غذایی تولید شده و دادن طعم شیرین دلچسب به آن، مزه اصلی ماده غذایی را نمی‌پوشاند. شربت ذرت با فروکتو بالا از نشاسته ذرت و معمولا از ذرت هایی با بذرهای اصلاح شده ژنتیکی (تراریخته تهیه و استانداردسازی می‌شود. در حال حاضر بیشترین تقاضای HFCS در فرمولاسیون مواد غذایی و نوشیدنی‌ها مربوط به غلظت‌های HFCS-F ۴۲ و HFCS-F۵۵ است. HFCS-۵۵ دارای شیرینی معادل شکر است و در تولید نوشابه‌های گازدار استفاده می‌شود. فروکتوز موجود در این افزودنی به سرعت در بدن به تری گلیسرید تبدیل می‌شود و در بافت چربی ذخیره شده و این امر می‌تواند سبب چاقی در افراد شود (۷). هایپر اوریسمی، مقاومت به انسولین و کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) از جمله آثار متابولیکی سوئی هستند که طی مصرف مزمن شربت ذرت با فروکتوز بالا (HFCS-۵۵) گزارش شده‌اند که با افزایش میزان استرس اکسیداتیو و التهاب در افراد مصرف کننده همراه بوده‌اند (۸) . اگرچه مطالعات اپیدمیولوژیک اخیر، ارتباط احتمالی بین مصرف نوشیدنی‌های شیرین شده با قندها و افزایش خطر چاقی، بیماری‌های قلبی – عروقی و فشار خون بالا و دیابت را نشان داده است (۹-۱۲)، اما به طور همزمان مطالعات دیگری نیز وجود دارند که ارتباط بین مصرف قندها و شیرین کننده‌ها و بروز بیماری‌های ذکر شده را رد کرده‌اند و موضوع ایمنی فروکتوز را به موضوع چالش برانگیز تبدیل کرده‌اند (۱۳, ۱۴) . مطالعات در دسترس از محدودیت‌های رایجی چون محدودیت سایز نمونه، کوتاه بودن دوره مداخله، مصرف کنترل شده و کنترل نشده، عدم ثبت تغییرات وزن بدن، استفاده از فروکتوز خالص به جای HFCS و فروکتوز ٪۵۵ و عدم بررسی بیومارکرهای متابولیکی، هورمونی و یا یافته‌های هیستوپاتولژیک برخوردار هستند. از این رو، اهمیت علائم بالینی داده‌ها و نتایج داده‌های موجود، مورد ابهام است. با توجه به افزایش مصرف مواد غذایی شیرین شده و تلاش بر افزایش سطح سلامت عمومی جوامع، بسیار مهم است که مطالعات کامل‌تر و جامع‌تری طراحی و کنترل شده در مورد اثرات و عوارض مصرف شربت ذرت با فروکتوز بالا (HFCS-۵۵) و جمع آوری شواهد اپیدمیولوژیک کافی در ارتباط با بیماری زایی این ماده انجام گردد. نویسندگان این مقاله، اخیرا اثرات بلند مدت (۹۰ روزه) مصرف خوراکی کنترل نشده این شیرین کننده را در مقایسه با سوکروز بر اندام مختلف موش صحرایی ماده مورد مطالعه و انتشار قرار داده‌اند (۱۵) و در این مطالعه برآن هستند تا به تعیین اثرات مصرف کنترل شده کوتاه مدت (۲۸ روزه) شربت ذرت فروکتوز ۵۵ (HFCS-۵۵) به صورت گاواژ در موش‌های صحرایی ماده در مقایسه با مصرف بلند مدت آن بپردازند که در این بررسی از آنالیز بیومارکر های بیوشیمیایی و مطالعات هیستوپاتولوژی به منظور بازنگری در سیاست گذاری و امنیت غذا استفاده شده است.

مواد و روشها

شربت ذرت با فروکتوز بالا ۵۵ (HFCS-۵۵)

شرکت زر فروکتوز، تهران، ایران، HFCS-۵۵ را با شماره کد (ZFQS04) و برگه تحلیلی تایید شده با هدف تحقیقاتی را در اختیار این پژوهش قرار داد که انرژی برآورد شده در هر ۱۰۰ میلی لیتر HFCS -۵۵ حدود ۲۸۶/۹ کیلو کالری تعیین شد.

شربت ساکارز ۷۵ درصد

ساکارز متبلور و خالص شده (Merck Millipore Co., Ltd.، آلمان (CAS: 57-50-1)) تهیه شد. از ۱۰۰ میلی لیتر شربت ساکارز ۷۵ درصد، حدود ۲۸۰-۲۹۰ کیلو کالری انرژی محاسبه شد. روش‌های تهیه شربت و محاسبه انرژی پیش از این ذکر شده است (۱۵).

جیره غذایی

جیره های معمولی جوندگان از شرکت بهپرور (تهران، ایران) بر اساس فرمولاسیون AIN-93G (کمیته موسسه تغذیه آمریکا (AIN)) تهیه شد (جدول ۱).

موش صحرایی ماده

جمعیت مورد مطالعه در تحقیق، موش‌های صحرایی (رت) جنس ماده و از نژاد Wistar بود. جهت این مطالعه، ۱۵ سر موش از انستیتو پاستور ایران خریداری شد. موش‌های صحرایی ماده به طور تصادفی به سه گروه (n=۵) تقسیم شدند. سن حیوانات بین ۵ – ۶ هفته با وزن اولیه ی حدود ۱۶۵- ۱۸۰ گرم بودند. پیش از شروع آزمایش ، حیوانات یک هفته در محیط حیوانخانه ی دانشکده ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران،

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-09]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.1.4.6]
[DOI: 10.52547/iau.33.1.29]

همراه با آب و غذای کافی نگهداری شدند تا با شرایط محیط سازگار شده و از نظر سلامت، مورد ارزیابی قرار گرفتند. موش-های مورد مطالعه تحت شرایط استاندارد با دسترسی نامحدود به آب و غذا و با برنامه ریزی کنترل شده جهت تامین دوز اپتیمم شربت در گروه های مختلف نگهداری و ارزیابی شدند. تمام آزمایشات پس از اخذ کد اخلاق توسط کمیته اخلاق دانشگاه بر روی حیوانات در دانشکده داروسازی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران انجام شد. حیوانات با دوره تاریکی/ روشنایی ۱۲/۱۲ ساعت و دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد مراقبت و نگهداری شدند.

جدول ۱. ترکیب رژیم غذایی استاندارد موش/ جوندگان: ترکیب و میزان کالری موجود در ۱ گرم از غذای استاندارد جوندگان

اجزای تشکیل دهنده	وزن (گرم)	میزان کالری
پروتئین‌ها	۰/۲۰	۰/۸
کربوهیدرات‌ها	۰/۷۸	۲/۴۲
چربی	۰/۰۳	۰/۱۲
کلسترول	ن .م*	ن. م
کولیک اسید	ن .م	ن. م
کلسیم	۰/۰۱۲	ن. م
فسفات	۰/۰۱۲	ن. م
سدیم	۰/۰۲۱	ن. م
پتاسیم	۰/۰۰۷	ن. م
جمع کل	۱	۳/۳۴

*ن م: نا مشخص

روش مطالعه ۲۸ روزه

۱۵ سر رت ماده، در ۳ گروه ۵ عضوی (گروه فروکتوز(Fg): تجویز شربت ذرت با فروکتوز بالا (HFCS-۵۵) ، گروه سوکروز(Sg): تجویز شربت ساکارز ۷۵ ٪، و گروه کنترل (Cg): آب مقطر مورد تجویز روزانه به صورت گاواژ (خوراکی) قرار گرفتند. مقدار دوز تجویزی و حجم آب مورد نیاز در گاواژ رت ها با توجه به وزن روزانه حیوان (bw, g ۱۰۰/ml ۱) تعیین شد و شربت ذرت با فروکتوز بالا (HFCS-۵۵) به کمک سرنگ گاواژ به موش تجویز خوراکی شد. گروه شاهد مثبت نیز به صورت روزانه ، شربت ساکارز ۷۵ ٪ با توجه به وزن روزانه حیوان (bw, g ۱۰۰/ml ۱) دریافت کردند. همچنین جهت یکسان سازی میزان استرس ناشی از گاواژ، گروه کنترل فقط آب مقطر (bw, g ۱۰۰/ml ۱) به صورت گاواژ دریافت کردند. این گاواژ در بررسی سمیت تحت حاد، به مدت ۲۸ روز به طول انجامید. لازم به ذکر است که در تمامی طول مدت مطالعه، همه گروه‌های مورد مطالعه، آب و غذای استاندارد جوندگان را با دسترسی آزاد در اختیار داشتند. جهت بررسی اثرات سمیت سیستمیک بر طبق دستورالعمل‌های OECD ۴۰۷ جهت مطالعه سمیت به صورت خوراکی در یک دوز تکرار شونده ۲۸ روزه در جوندگان انجام شد (۱۶).

اندازه گیری پارامترهای ظاهری و بالینی

پس از تجویز ماده مورد نظر، موش‌های هر قفس به طور جداگانه و روزانه، به دقت بررسی شدند و هر گونه تغییرات احتمالی در ظاهر و رفتار آنها یادداشت و ثبت شد. حیوانات در گروه کنترل آب مقطر را با همان حجمی که در سایر گروه های قندی استفاده شد، توسط گاواژ دریافت کردند. علائم بالینی شامل الگوهای نوشیدن و خوردن، کیفیت پاسخ به محرک های محیطی، سطح واکنش های بدن، تغییرات در رنگ و حجم و حالت موهای بدن، خواب آلودگی، تغییر رنگ مدفوع و ادرار، بالا آوردن دم، راه رفتن غیر طبیعی یا آتاکسیک، هرگونه تغییر در چشم ها، ترشح بزاق و اشک ریزش، وزن کل بدن به صورت روزانه (قبل از گاواژ) بررسی، اندازه گیری و ثبت گردید. مصرف آب و غذا نیز به صورت روزانه اندازه گیری و به صورت هفتگی گزارش شد. در روز ۲۹، پس از پایان مطالعه ، از قلب موش ها (پس از بی هوشی با کتامین-زایلازین)، خون گرفته شد و سرم آن ، از نظر فاکتورهای بیوشیمیایی مورد بررسی قرار گرفت. همچنین اندام های تناسلی (رحم - تخمدان) برای بررسی های هیستوپاتولوژیک جدا شدند.

روش سنجش پارامترهای بیوشیمیایی و اندازه گیری سطح سرمی آنها

پس از سانتریفیوژ و جدا سازی سرم خون، میزان FBS (گلوکز)، تری گلیسیرید، Hb A1c، کلسترول تام، اسید اوریک، HDL، LDL، AST، ALT، بیلی روبین تام، بیلی روبین مستقیم، بیلی روبین غیر مستقیم، آلکالین فسفاتاز و کلسیم (شرکت پارس آزمون) در سه گروه مورد مطالعه بررسی و اندازه گیری شد.

ارزیابی هیستوپاتولوژیک

جهت ارزیابی هیستوپاتولوژیک ، اندام‌های تولید مثلی ماده یعنی رحم و تخمدان جدا سازی و مورد بررسی های ماکروسکوپیک و میکروسکوپیک واقع شد. برای حذف موادی که ممکن بود در مراحل بعدی تداخل داشته باشند، بافت‌ها با سرم فیزیولوژی شسته و وزن بافتی اندازه گیری شد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-09]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.1.4.6]
[DOI: 10.52547/iau.33.1.29]

سپس بافت‌ها در محلول فرمالین ۱۰ درصد تثبیت شدند. بافت مورد نظر با درجات الکل (۳۰، ۵۰، ۷۰، ۸۰، ۹۰ و الکل مطلق) آبگیری شد و در بلوک پارافینی قرار داده و در نهایت مقاطع نازک ۵ میکرونی با میکروتوم تهیه شد. سپس چندین بخش از هر بلوک در قطرهای ۵ میکرومتری تهیه و با هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) برای ارزیابی های میکروسکوپیک رنگ‌آمیزی شدند. مقاطع زیر میکروسکوپ نوری (Olympus BX-51؛ Olympus، توکیو، ژاپن) توسط دامپزشک متخصص اسیب شناسی حیوانات مورد بررسی قرار گرفت و امتیازدهی شد.

تحلیل آماری

گروه‌های درمان و کنترل با یکدیگر مقایسه شدند. برای این منظور، داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون t-test در زمانی که واریانس‌ها تفاوت معنی‌داری نداشتند، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. هر زمان که تفاوت معنی‌داری بین سه یا چند میانگین نمونه با استفاده از ANOVA نشان داده شد، از آزمون تعقیبی post hoc (Tukey) استفاده شد و مقادیر به‌دست‌آمده به صورت میانگین ± انحراف معیار (SD) بیان شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ تعیین شد و تمامی روش‌های آماری با استفاده از GraphPad Prism (9.1.2) و نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) انجام شد.

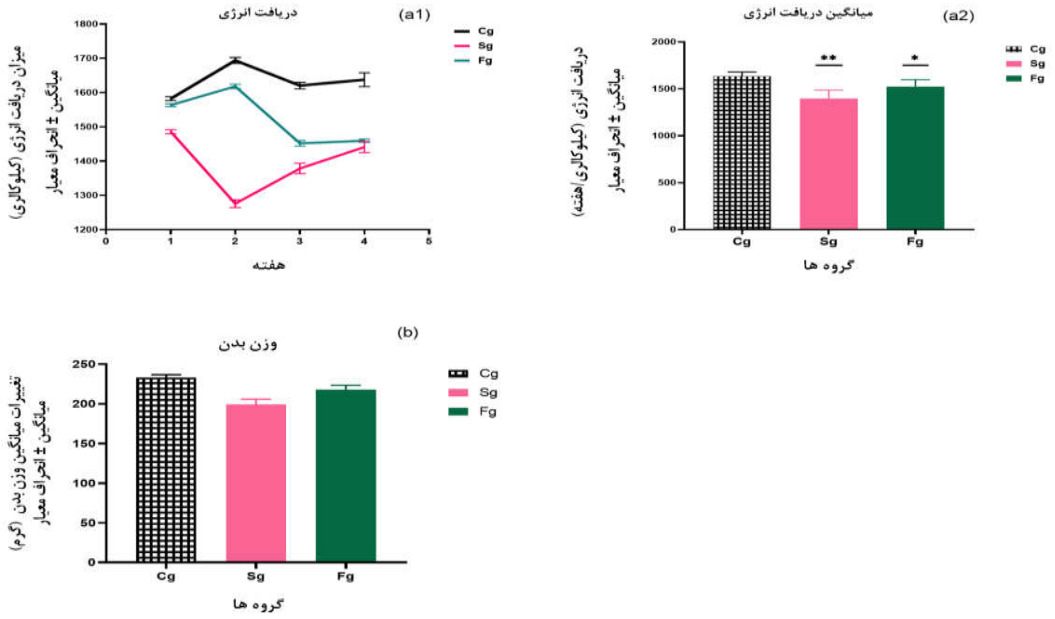
ملاحظات اخلاقی

این مطالعه به تائید و تصویب کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی با کد IR. IAU. TMU REC.1399.216 رسیده است. همچنین کلیه پروتکل‌های مراقبت از حیوانات مطابق با رویه های عملیاتی استاندارد وزارت بهداشت و درمان رعایت شده است.

یافته‌ها

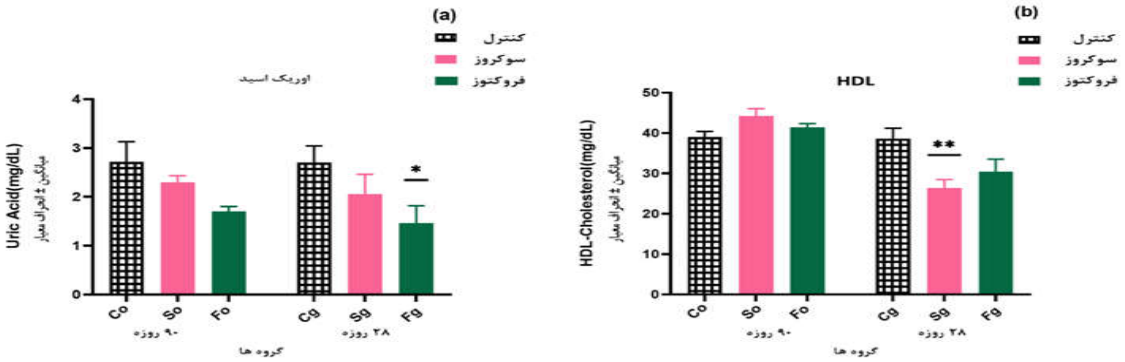
ارزیابی اثرات بالینی

بدون هیچ نشانه‌ای از عوارض و مرگ و میر، مشاهدات بالینی دقیقی که ما هر روز انجام می‌دادیم، هیچ گونه تغییری را در هر سه گروه مورد مطالعه نشان نداد. تغییر در راه رفتن، وضعیت بدن و پاسخ به دست زدن و همچنین وجود حرکات کلونیک یا تونیک، کلیشه‌ها یا رفتارهای عجیب و غریب مانند بالا آوردن دم، راه رفتن‌های غیرطبیعی یا آتاکسیک، خواب آلودگی و هرگونه تغییر در رنگ مدفوع و ادرار مشاهده نشد.

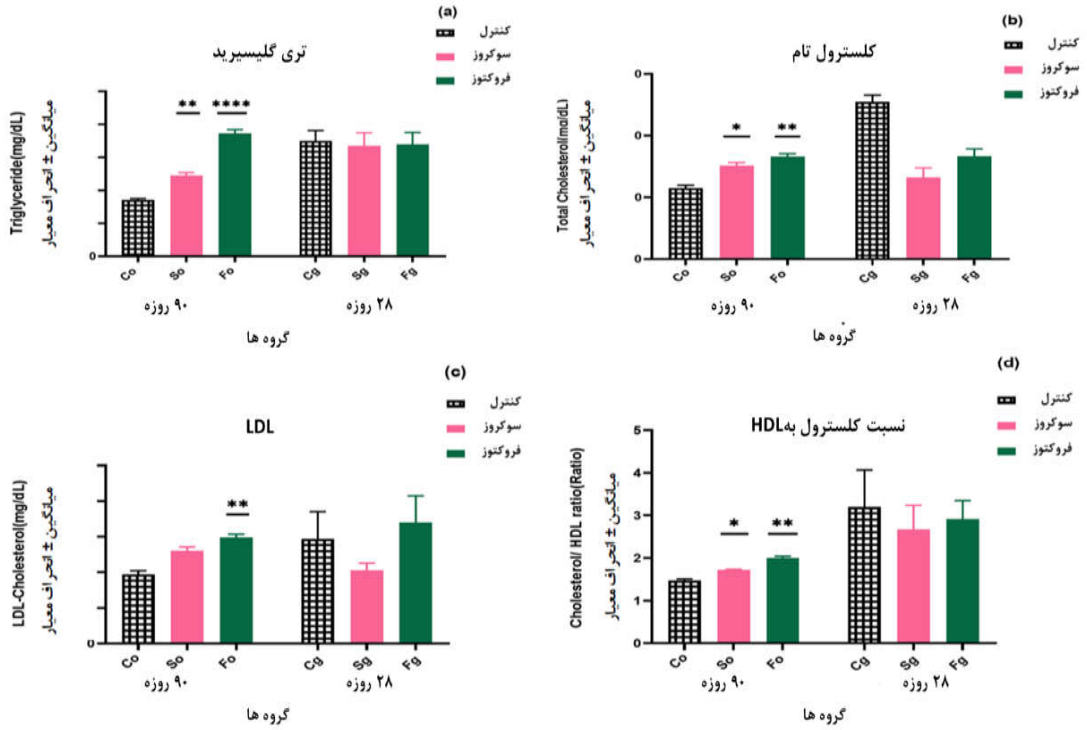


شکل ۱ . a1,2: نمودار دریافت انرژی در هفته (میانگین ± انحراف معیار) در دو گروه مورد مطالعه (Sg, Fg) در مقایسه با گروه کنترل. b: میانگین وزن کل بدن (میانگین ± انحراف معیار) در دو گروه مورد مطالعه (Sg, Fg) در مقایسه با گروه کنترل. *تفاوت معنی دار با گروه کنترل (*p<۰/۰۵)، ** تفاوت معنی دار با گروه کنترل (**p<۰/۰۱)

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-09]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.1.4.6]
[DOI: 10.52547/iau.33.1.29]



شکل ۲. a: تائیر تجویز دوز مکرر HFCS-55 بر سطح سرمی اسید اوریک در موش های صحرایی ماده پس از ۲۸ روز در مقایسه با دوره ۹۰ روزه b: تائیر تجویز دوز مکرر سوکروز بر سطوح HDL در موش های صحرایی ماده پس از ۲۸ روز در مقایسه با دوره ۹۰ روزه. * تفاوت معنی دار با گروه کنترل (*p<۰,۰۵)، ** تفاوت معنی دار با گروه کنترل (**p<۰,۰۱)



شکل ۳. تائیر تجویز دوز مکرر HFCS-55 و سوکروز بر پروفایل لیپیدی (a: تری گلیسیرید، b: کلسترول تام، c: LDL، d: نسبت کلسترول به HDL) در موش های صحرایی ماده پس از ۲۸ روز در مقایسه با دوره ی ۹۰ روزه. * تفاوت معنی دار با گروه کنترل (*p<۰,۰۵)، ** تفاوت معنی دار با گروه کنترل (**p<۰,۰۱)، *** تفاوت معنی دار با گروه کنترل (***p<۰,۰۰۱)، **** تفاوت معنی دار با گروه کنترل (****p<۰,۰۰۰۱).

الگوی دریافت غذا و تغییرات وزن بدن

آنالیز واریانس یک طرفه در این بررسی، تغییرات بسیار قابل توجهی را در میزان انرژی دریافتی (کیلوکالری/هفته) در میان هر سه گروه مورد مطالعه نسبت به وضعیت پایه هریک از آنها نشان داد (p=۰/۰۰۵). طبق شکل-۱. (a1)، کمترین سطح دریافت انرژی از طریق کالری محاسبه شده در غذا در گروه سوکروز (Sg) و بیشتری میزان دریافت انرژی در گروه کنترل مشاهده شد. میانگین دریافت انرژی در گروه فروکتوز (Fg) بامیانگین (۱۵۲۳±۷۵/۱۵) کیلوکالری/ هفته و گروه سوکروز (Sg) با میانگین

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-09]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.1.4.6]
[DOI: 10.52547/iau.33.1.29]

جدول۲. میانگین ± انحراف معیار پارامترهای بیوشیمیایی در موش صحرایی ماده، بین گروه فروکتوز (HFCS-۵۵) و گروه های شاهد در روز ۲۸

	پارامترها	گروه ها		
		گروه فروکتوز(Fg)	گروه سوکروز(Sg)	گروه کنترل(Cg)
	Uric Acid(mg/dL)	۱/۴۶ ±۰/۷۹[a*]	۲/۰۶±۰/۹۰	۲/۷±۰/۷۶
	Ca(Calcium) (mg/dL)	۹/۴۲±۰/۳۳	۹/۳۸±۰/۳۲	۹/۲۲±۱/۹
	FBS(mg/dL)	۴۵/۲ ±۱۷/۲۸	۵۲/۴±۹/۹	۶۳/۲±۲۰/۲۶
پارامترهای گلایسمی	HbA1c(%)	۳/۳۹±۰/۱۴	۳/۵۴±۰/۰۸	۳/۵۰±۰/۲۴
	HbA1c (IFCC) (mM/M)	۱۳/۸±۱/۹	۱۵/۴±۱/۱۴	۱۵/۲±۲/۶۸
	Estimated Average Glucose (eAG) mg/dL))	۵۰/۸±۴/۴۳	۵۵/۲±۲/۳۸	۵۳/۸±۷/۰۱۴
پروفایل لیپیدی	Triglyceride(mg/dL)	۶۷/۸ ±۱۶/۱۹	۶۷ ±۱۷/۶۰	۷۰ ±۱۴/۰۸
	Total Cholesterol(mg/dL)	۸۳/۴ ±۱۳/۰۱	۶۶/۲±۱۷/۱۰	۱۲۷/۴±۱۲/۳۵
	HDL-Cholesterol(mg/dL)	۳۰/۴±۶/۹۸	۲۶/۴±۴/۶۶[b**]	۳۸/۶±۵/۷۲
	Non-HDL Cholesterol(mg/dL)	۵۳ ± ۱۹/۰۳	۳۹/۸ ±۲۱/۵۱	۸۸/۸±۱۲۵/۳۶
	Cholesterol/HDL ratio(ratio)	۲/۹۱ ±۰/۹۶	۲/۶۷±۱/۲۵	۳/۲±۲/۹۳
	LDL-Cholesterol(mg/dL)	۳۴±۱۶/۶۸	۲۰/۶±۴/۳۳	۲۹/۴±۱۷/۰۳
	LDL/HDL ratio(ratio)	۱/۲۳±۰/۷۴	۰/۸۲±۰/۳۳	۰/۷۵±۰/۳۷
تست های عملکرد کبدی	Total Bilirubin(mg/dL)	۰/۵±۰/۴۲	۰/۳۹±۰/۴۸	۰/۲±۰/۱۷
	Direct Bilirubin(mg/dL)	۰/۲۲±۰/۱۹	۰/۱۵±۰/۲۰	۰/۰۷±۰/۰۷
	Indirect Bilirubin(mg/dL)	۰/۲۷±۰/۲۲	۰/۲۴±۰/۲۸	۰/۱۳±۰/۱۰
	SGOT (AST)(U/L)	۳۳۹±۱۷۶/۷۷	۲۵۴/۲±۱۲۹/۶	۳۱۷±۳۴/۵۲
	SGPT (ALT)(U/L)	۷۶/۶±۲۶/۷۸	۹۸/۴±۲۷/۹۸	۸۰/۷۵±۳۳/۲۲
	Alkaline Phosphatase(U/L)	۱۳۸/۸±۶۰/۷۱	۱۵۷/۲±۴۰/۲۰	۱۶۸/۲۵±۳۳/۳

a: مقایسه ی آماری گروه Fg با گروه Cg؛ b: مقایسه ی آماری گروه Sg با گروه Cg. * تفاوت معنی دار با گروه کنترل (p<۰/۰۵*)، ** تفاوت معنی دار با گروه کنترل (p<۰/۰۱**)،

جدول۳. میانگین ± انحراف معیار وزن کل بدن، وزن اندام ها (رحم و تخمدان) ، بین گروه فروکتوز (HFCS-F۵۵) و گروه های شاهد در روز ۲۸

پارامترها	گروه فروکتوز(Fg)	گروه سوکروز(Sg)	گروه کنترل(Cg)	P -value
وزن کل بدن (گرم)	۱۹۱/۹۱ ±۹/۳۵	۱۸۶/۲۴ ±۱۰/۶۸	۱۸۴/۲۱ ±۱۰/۹۰	Not significant
وزن رحم (گرم)	۰/۸۲۸ ± ۰/۱۳	۰/۷۷ ±۰/۲۴	۰/۹۳± ۰/۲۵	Not significant
وزن تخمدان (گرم)	۰/۳۱۲ ±۰/۰۵	۰/۳۲۲ ±۰/۰۶	۰/۲۸۶± ۰/۰۷	Not significant

(۱۳۹۵/۳±۹۰/۹۹)کیلو کالری/هفته در الگوهای مختلف (شکل-۱. a2) نسبت به وضعیت پایه در هردو گروه کاهش معنی‌داری پیدا کردند (به ترتیب p=۰/۰۴۷ و p=۰/۰۰۳). موارد بیان شده در شکل -۱ قابل بررسی است. علی رغم کاهش میل به مصرف غذا در گروه های مورد فروکتوز و سوکروز تغییرات وزن بدن در هر سه گروه قابل مقایسه بود . پس از اندازه گیری وزن بدن در طول دوره ۲۸ روزه مطالعه ، مشخص شد که در گروه Fg، Sg و Cg به ترتیب میانگین وزن کل ۱۹۱/۹۱±۹/۳۵، ۱۸۶۴/۲۴±۱۰/۶۸ و ۱۸۴/۲۱±۱۰/۹ گرم بود. تغییرات مشاهده شده در هر سه گروه مورد مطالعه از روند افزایش یکسانی برخوردار بود و تفاوت معنی‌داری نداشت (p>۰/۰۵). میانگین کل وزن بدن در شکل-۱ (b) آورده شده است اما در مطالعه ۹۰ روزه با دسترسی کنترل نشده و آزاد به نوشیدنی محتوی فروکتوز و یا سوکروز در هر دو گروه افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مشاهده شده بود (۱۵).

ارزیابی پارامترهای بیوشیمیایی

با توجه به نتایج بدست آمده از سرم خون هر سه گروه حاضر در مطالعه، تمام پارامترهای بیوشیمیایی اندازه‌گیری شده طی دوره ۲۸ روزه (جدول ۲)، از جمله فاکتورهای گلیسمی، پروفایل لیپیدی، و تست‌های عملکرد کبدی، در بین سه گروه مورد مطالعه تغییر معنی‌داری نداشتند، به‌جز پارامترهای اسید اوریک (UA) و HDL. بر این اساس سطح اوریک اسید در گروه Fg در مقایسه با گروه Cg کاهش

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-09]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.1.4.6]
[DOI: 10.52547/iau.33.1.29]

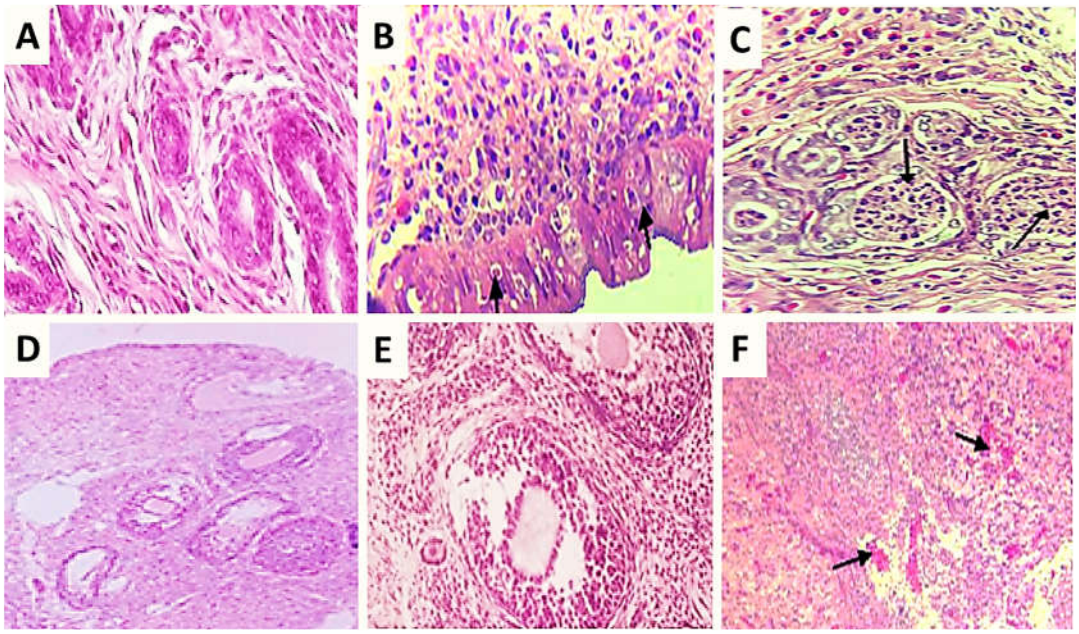
معنی‌داری پیدا کرد (p=۰/۰۳۷)، و سطح HDL در گروه Sg در مقایسه با گروه Cg (p=۰/۰۰۶) کاهش معنی داری یافت (شکل ۲ a، b). اگرچه پروفایل لیپیدی موش‌ها در این مطالعه بدون تغییر معنی‌دار بود، اما در مطالعه ۹۰ روزه تری گلیسیرید، کلسترول تام، LDL و نسبت کلسترول به HDL به شکل معنی‌داری در هردو گروه فروکتوز و سوکروز افزایش یافته بود، اما در گروه فروکتوز شدت تغییرات بیشتر بود (شکل ۳ روند میانگین تغییرات ذکر شده در پروفایل لیپیدی را در هر دو مطالعه ۹۰ و ۲۸ روزه نشان می‌دهد) (۱۵).

نکروپسی و هیستوپاتولوژی رحم

وزن رحم و تخمدان مطابق جدول ۳ (مقایسه آماری هر سه گروه Fg، Sg و Cg) توسط آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) طی دوره ۲۸ روزه محاسبه و ثبت شد. بر اساس بررسی بافت‌های به دست آمده در مرحله تشریح بافتی، وزن رحم در گروه Sg و Fg نسبت به گروه Cg کاهش یافت، اما این تغییر معنی‌دار نبود، در حالی که در مطالعه ۹۰ روزه افزایش وزن معنی‌داری در رحم موش-های صحرایی تحت تجویز HFCS -۵۵ دیده شد. در بررسی‌های هیستوپاتولوژی از لام‌های مونته شده و رنگ آمیزی شده بافت رحم، آپوپتوز سلولی در آندومتر را در لامینا پروپریا از گروه Fg نشان داده است (شکل-۴ B, C) که این تغییر عینا در رحم موش‌های تحت تجویز ۹۰ روزه نیز دیده شد. به علاوه متاپلازی سلول‌های سنگفرشی در مدل ۹۰ روز در موش‌های تحت تجویز HFCS -۵۵ مورد دیگر تفاوت این تغییرات در دو الگوی زمانی و تجویزی بود (۱۵).

نکروپسی و هیستوپاتولوژی تخمدان

مشابه با رحم، وزن ثبت شده بافت تخمدان‌ها در پایان مطالعه ۲۸ روزه در بین هر سه گروه تفاوت وجود داشت، اما معنی‌دار نبود. همچنین وزن تخمدان در گروه Sg رکورد بالاتری را نسبت به گروه Cg نشان داد. اما در دوره ۹۰ روزه، وزن تخمدان در گروه تحت تجویز با HFCS-۵۵ به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل و دریافت کننده سوکروز افزایش یافت (جدول ۳). بررسی لام‌های رنگ آمیزی شده (هماتوکسیلین-ائوزین) بافت تخمدان در گروه‌های Fg تغییرات محسوسی (احتقان متوسط بافتی) را نشان داد (شکل۴ F). همچنین در مدل ۹۰ روزه نیز احتقان متوسط تا شدید در بافت تخمدان موش‌های صحرایی تغذیه شده با HFCS-۵۵ مشاهده شد (۱۵).



شکل ۴. اثرات هیستوپاتولوژیک ناشی از مصرف HFCS-55 در بافت رحم و تخمدان (رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین) در مقایسه با حیوانات گروه کنترل و تغذیه شده با سوکروز. A : بافت طبیعی رحم در گروه کنترل و سوکروز (x۲۰۰)، B: آپوپتوز آندومتر با نفوذ سلول های PMN در لامینا پروپریا در گروه فروکتوز (بزرگنمایی x۲۰۰)، C: آپوپتوزیس در سلول آندومتر رحم در گروه فروکتوز(بزرگنمایی x۲۰۰). E وD: بافت طبیعی تخمدان در گروه کنترل و سوکروز (بزرگنمایی ۱۰۰ xو x۲۰۰)، F: تصویر بافت تخمدان با احتقان متوسط (بزرگنمایی x۲۰۰).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-09]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.1.4.6]
[DOI: 10.52547/iau.33.1.29]

بحث

همگام با توصیه‌های موکد متولیان امر سلامت بر کنترل مصرف قند همچنان شاهد افزایش شیوع چاقی و پیامدهای سلامتی ناشی از هستیم و فروکتوز یک منبع اصلی تامین کننده شیرینی در محصولات غذایی کارخانه‌ای است و خواسته و ناخواسته بخش قابل توجهی ازرژیم غذایی جوامع انسانی دنیای امروز را تشکیل می‌دهد (۱۴, ۱۷). علاوه بر چاقی روز افزون طبق آمار بیش از یک چهارم زنان ایرانی قبل از سن ۴۵ سالگی دچار یائسگی زودرس می‌شوند و این پدیده در زنان با وزن غیرطبیعی شایع‌تر است. از طرف دیگر کاهش میزان باروری و افزایش اختلال در عملکرد تولید مثلی به عنوان یک نگرانی جدی برای سلامت عمومی جامعه ایرانی در نظر گرفته می‌شود که باید راهکارهای پیشگیری از شدت یافتن آن مورد توجه سیاستگذاران سلامت قرار گیرد (۱۸) و این تحقیق نیز در ادامه تحقیقات قبلی در راستای همین موضوع به انجام رسیده است.

ارتباط بین چاقی و ناباروری از یک سو (۱۹, ۲۰) و ارتباط بین چاقی وبلوغ زودرس به استناد شواهد حیوانی و انسانی (۱۹, ۲۱-۲۳) از سوی دیگر، فرضیه ارتباط بین مصرف کنترل نشده فروکتوز و تغییرات سطح هورمونهای جنسی و بیان رسپتورهای آن را در اندام های تخمدان رحم مطرح می‌کند. در مطالعه‌ای که اخیرا تیم نویسندگان این مقاله به تفضیل مورد بحث و بررسی قرار گرفت نشان دادیم که چطور این تغییردر الگوی دریافت فروکتوز باعث افزایش سطح هورمون-های ۱۷ بتا استرادیول، تستوسترون، گنادوتروپین‌ها، احتقان در بافت تخمدان و متاپلازی در رحم موش‌ها می‌گردد (۱۵) و براساس نتایج آن مطالعه تفضیلی بر آن شدیم تا این بار بانگاهی متفاوت از دریچه اثرات کوتاه مدت و کنترل شده فروکتوز برروی رحم و تخمدان موش ها در مدل مصرف کنترل شده کوتاه مدت از طریق گاواژ به بررسی مجدد تغییرات بافتی بپردازیم و این بار نیز مصرف سوکروز را بعنوان شاهد مثبت مبنای ارزیابی قراردادیم که همان طور که مشاهده شد نتایج مطالعه حاضر نشان داد که موش‌ها پس از چهار هفته مصرف فروکتوز بدون افزایش وزن معنی‌دار تغییرات بافتی مشهودی را در تخمدان و رحم همچنان نشان دادند، هرچند که این بار دیگر سطح تغییرات هورمونی آنها مورد بررسی قرار نگرفت.

این موضوع که مصرف HFCS بعنوان شیرین کننده مواد غذایی ممکن است با افزایش خطر ابتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)، با چاقی و با مقاومت به انسولین همراه باشد (۱۳, ۱۸) هنوز آنقدر قدرت نیافته‌اند که به عنوان شواهد کافی برای ممنوعیت یا محدود کردن استفاده از HFCS در غذاهای مختلف مورد استفاده قرار بگیرند (۱۹) و عدم تاثیر گذاری HFCS-55 برروی پروفایل چربی و پارامترهای بیوشیمیایی در مدل زمانی کوتاه مدت و کنترل شده در موش صحرایی ماده شاهد دیگری بر مدعای ضرورت حذف آن فرمولاسیون مواد غذایی با توجه به ویژگی های ارزنده اقتصادی و تجاری آن است. هرچند در بیشتر تحقیقات در دسترس معیار ارزیابی ایمنی شربت‌های رقیق‌تر (۳۰-۱۰ ٪) HFCS یا رقت‌های مختلف کمتر از ۵۵ درصد بوده است و کمتر مطالعه‌ای تاکنون از HFCS-۵۵ خالص به صورت گاواژ برای بررسی سمیت استفاده کرده است که یکی از جنبه‌های نوآورانه این تحقیق محسوب می‌شود.

در این مطالعه اگرچه موش‌های گروه تغذیه شده با HFCS-۵۵ نسبت به موش‌های گروه تغذیه شده با سوکروز و شاهد مقدار بیشتری کربوهیدرات مصرف کردند، اما تغییرات بیوشیمیایی بدن آنها پس از پایان دوره معنی‌دار نبود و نتایج نشان داد که هیچ تغییر معنی‌داری در القا یا پیشرفت اختلالات متابولیک حتی پس از پایان مدت رژیم غذایی که گروه تغذیه شده با HFCS-۵۵ مصرف کرده بود، به جز تغییر سطح سرمی اسید اوریک وجود نداشت. هرچند در چندین مطالعه، اسید اوریک به طور قابل توجهی پس از تغذیه با فروکتوز افزایش یافته و در موش‌ها هیپراوریسمی گزارش شده بود، اما در مطالعه حاضر اثرات عکس آن دیده شد. تأثیر تغذیه با فروکتوز بالا باعث نارسایی کلیوی و بروزسندرم متابولیک در موش‌های صحرایی می‌شود (۲۴, ۲۵) که در مدل حاضر دیده نشد. اما در مطالعه ۹۰ روزه، علاوه بر چاقی موش‌ها، تغییرات منفی در فاکتورهای گلیسمی و پروفایل لیپیدی در حیوانات تغذیه شده با فروکتوز نسبت به گروه کنترل مشاهده و ثبت شد. در یک مطالعه دیگر نشان داده شده است که موش‌هایی که HFCS -۵۵ را به مدت هشت هفته مصرف می‌کردند، تغییراتی را در سیستم تولید مثلی آنها گزارش شده است (۲۶). بر اساس مطالعات حیوانی نشان داده شده است که موش‌های بالغ با محور کاملاً توسعه‌یافته هیپوتالاموس-هیپوفیز-گنادال (HPG) و سطوح سرمی آندروژن-استروژن مستعد اختلال عملکرد تخمدان ناشی از زنوبیوتیک‌ها هستند (۱۸). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۱ انجام شده است نیز نشان داده شد که رژیم غذایی غنی از فروکتوز به مدت ۲۱ روز باعث افزایش معنی‌داری در وزن تخمدان‌ها، سطح هورمون

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-09]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.1.4.6]
[DOI: 10.52547/iau.33.1.29]

LH و ایجاد تغییرات هیستوپاتولوژیک متوسط در بافت رحم و تخمدان رت‌ها شده است (۲۷). نتایج بدست آمده از دوره ۲۸ روزه حاضر نیز، اثرات نامطلوبی را بر روی بافت رحم و تخمدان‌ها ناشی از مصرف HFCS -۵۵ نشان داده است که با نتایج مطالعه فوق همراستا است. همچنین در مطالعه ۹۰ روزه نیز که نتایج حاصل از آن به تازگی و در سال ۲۰۲۲ به چاپ رسیده است، ایجاد واکنش‌های سمی متفاوت در حیوانات تغذیه شده با HFCS-۵۵ همراه با تغییرات مخرب در بافت تخمدان‌ها و رحم موش‌های صحرایی بر اساس نکروپسی و تغییرات هیستوپاتولوژیک و ایمونوهیستوشیمیایی در مقایسه با حیوانات تغذیه شده با گروه کنترل و سوکروز به صورت تفاوت معنی‌دار گزارش شد (۱۵). یافته‌های دوره ۹۰ روزه به وضوح این حساسیت را نسبت به دریافت رژیم غذایی با فروکتوز بالا در موش‌های ماده تأیید کرد و این تائید حساسیت در موش ماده به رژیم غذایی با فروکتوز بالا نسبت به گروه کنترل را با سطوح بالاتر LH و FSH، سطح پایین تستوسترون سرم، سطوح سرمی پایین در استرادیول و افزایش وزن معنی‌دار در بافت رحم و تخمدان نشان داد. بنابراین با توجه به تجزیه و تحلیل بافت شناسی و وجود تغییرات در بافت رحم و تخمدان‌ها در هر دو دوره ی ۲۸ و ۹۰ روزه، مؤید این نکته‌اند که عملکرد تولید مثلی زنان ممکن است با مصرف HFCS-۵۵ حتی در الگوی زمانی کنترل شده و کوتاه‌تر نیز می‌تواند تغییر یابد.

مطالعه حاضر با استفاده از دستورالعمل OECD (TG ۴۰۷) و ارزیابی سمیت خوراکی تحت حاد نمونه تجاری HFCS-۵۵ در رقت اصلی در یک مدل مصرف خوراکی به صورت گاواژ ۲۸ روزه ، این فرضیه را پیشنهاد می‌کند که رژیم غذایی با فروکتوز بالا می‌تواند باعث تغییرات و التهاب در سیستم تولید مثلی گردد. ما قویاً معتقد هستیم که تکرارپذیری نتایج حاضر باید در شرایط مشابه با استفاده از محصولات غذایی مشتق شده از HFCS-۵۵ ارزیابی شود. بدیهی است با تکمیل مطالعات انجام شده و تطبیق آنها با شواهد اپیدمیولوژیک در زنان دچار اختلال در عملکرد تولید مثلی و تایید فرضیه حاضر مبنی بر ارتباط احتمالی بین بروز اختلالات تولید مثلی و تغذیه با فروکتوز ضرورت تغییر در سیاست گذاری تولید مواد غذایی و وضع مقررات به روز شده تر قوت می‌یابد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از نتایج بدست آمده از پایان نامه دوره دکتری تخصصی سم شناسی خانم رویا میرزائی است که تحت نظارت تیم نویسندگان مورد پذیرش هیات داوران قرار گرفته است. بدین وسیله، از حیوانخانه و آزمایشگاه‌های گروه سم شناسی داروشناسی دانشکده داروسازی و علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران به دلیل پشتیبانی از اجرای پروژه و استفاده از کلیه امکانات آزمایشگاهی این دانشکده قدردانی می‌شود. همچنین از خانم دکتر هستی آذر آباد به جهت همکاری و راهنمایی ایشان در بخش مطالعات هیستوپاتولوژی سپاسگزاری و از شرکت زر فروکتوز، تهران، ایران که بابت اهدای نمونه های مطالعه و سایر همکاری‌های صمیمانه در راستای انجام این تحقیق صمیمانه تشکر می‌شود.

REFERENCES

1. Rippe JM Angelopoulos TJ. High-fructose corn syrup, and fructose, their metabolism and potential health effects: what do we really know? Adv Nutr 2013;4:236-45.

2. Rippe JM. The health implications of sucrose h-fcs, and fructose: what do we really know? J Diabetes Sci Technol 2010;4:1008-11.

3. Bray GA. Fructose: pure w, and deadly? Fructose, by any other name, is a health hazard. J Diabetes Sci Technol 2010;4:1003-1007.

4. Bray G, Nielsen SJ, Popkin B. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. Am J Clin Nutr 2004;79:737.

5. White JS. Challenging the fructose hypothesis: new perspectives on fructose consumption and metabolism. Adv Nutr 2013;4:246-56.

6. Schwartz MB, Brownell KD. Actions necessary to prevent childhood obesity: creating the climate for change. Journal of Law, Medicine & Ethics 2007;35:78-89.

7. White JS. Misconceptions about high-fructose corn syrup: is it uniquely responsible for obesity rdc, and advanced glycation endproducts? J Nutr 2009;139:1219.

8. Bravo S LJ, Sinnett S, Yu Z, Rippe J. Consumption of sucrose and high-fructose corn syrup does not increase liver fat or ectopic fat deposition in muscles. Appl Physiol Nutr Metab 2013;38:681-88.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-09]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.1.4.6]
[DOI: 10.52547/iau.33.1.29]

9. Bachman CM, Baranowski T, Nicklas TA. Is there an association between sweetened beverage and adiposity? Nutr Rev 2006;64:153-74.

10. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. Am J Clin Nutr 2006;84:274-88.

11. Johnson L MA, Jones LR, Emmett PM, Jebb SA. Is sugar sweetened beverage consumption associated with increased fatness in children? Nutrition 2007;23:557-63.

12. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard BV, Lefevre M, Lustig RH et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health a scientific statement from the american heart association. Circulation 2009;120:1011-20.

13. Van der Schaaf MR, Koomans HA, Joles JA. Dietary sucrose does not increase twenty-four-hour ambulatory blood pressure in patients with either essential hypertension or polycystic kidney disease. J Hypertens 1999;17:44-53.

14. Hallfrisch J, Reiser S, Prather ES. Blood lipid distribution of hyperinsulinemic men consuming three levels of fructose. Am J Clin Nutr 1983;37:740-48.

15. Mirzaei R, Bidgoli SA, Khosrokhavar R, Shoeibi S, Ashtiani HA. Increased risk of primary ovarian insufficiency by high-fructose diet consumption: a 90-day study in female rats. Environ Sci Pollut Res Int 2023;30:7415-26.

16. OECD. Guidance document on the recognition, assessment, and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation. Paris: OECD Environmental Health and Safety Publications; 2000.

17. Makarem N, Bandera EV, Nicholson JM, Parekh N. Consumption of sugars, sugary foods, and sugary beverages in relation to cancer risk: a systematic review of longitudinal studies. Ann Rev Nutr 2018;38:17-39.

18. Rostami Dovom M, Noroozzadeh M, Mosaffa N, Zadeh–Vakili A, Piryaei A, Ramezani Tehrani F. Induced premature ovarian insufficiency by using D galactose and its effects on reproductive profiles in small laboratory animals: a systematic review. J Ovarian Res 2019;12:96.

19. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. Fertil Steril 2017;107:840-7.

20. Laverty AA, Magee L, Monteiro CA, Saxena S, Millett C. Sugar and artificially sweetened beverage consumption and adiposity changes: National longitudinal study. Int J Behav Nutr Phys Act 2015;12:1-10.

21. Parker K, Salas M, Nwosu VC. High fructose corn syrup: production, uses and public health concerns. Biotechnol Mol Biol Rev 2010;5):71-78.

22. O'Connor L, Imamura F, Brage S, Griffin SJ, Wareham NJ, Forouhi NG. Intakes and sources of dietary sugars and their association with metabolic and inflammatory markers. Clin Nutr 2018; 37:1313-22.

23. Lee S-Y, Jang Y-S, Lee Y-H, Seo H-H, Noh K-H, Lee S-H. Advanced Onset of Puberty in High-Fat Diet-Fed Immature Female Rats-Activation of KiSS-1 and GnRH Expression in the Hypothalamus. Dev Reprod 2009;13:183-90.

24. Ibraheem ZO, Basir R, Aljobory AK, Ibrahim OE, Alsumaidaee A, Yam MF. Impact of gentamicin coadministration along with high fructose feeding on progression of renal failure and metabolic syndrome in Sprague-Dawley rats. Biomed Res Int 2014;2014:823879.

25. Gersch MS, Mu W, Cirillo P, Reungjui S, Zhang L, Roncal C, et al. Fructose, but not dextrose, accelerates the progression of chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol 2007;293:F1256-61.

26. Ko E-A, Kim H-R, Kim Y-B, Kim H-S, Lee S-H. Effect of High Fructose Corn Syrup (HFCS) intake on the female reproductive organs and lipid accumulation in adult rats. Dev Reprod 2017;21:151.

27. Akintayo CO, Johnson AD, Badejogbin OC, Olaniyi KS, Oniyide AA, Ajadi IO, et al. High fructose-enriched diet synergistically exacerbates endocrine but not metabolic changes in letrozole-induced polycystic ovarian syndrome in Wistar rats. Heliyon 2021;7:e05890.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-05-09]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.1.4.6]

[DOI: 10.52547/iau.33.1.29]