

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**UZUN SÜRE FRUKTOZ İÇEN SIÇANLARDA RESVERATROL
VERİLMESİNİN VAZODİLATÖR CEVAP ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Ali AYDIN

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Fatma AKAR

ANKARA
EYLÜL 2009

KABUL VE ONAY

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 14 / 10 / 2009



Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Nuray ARI
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Fatma AKAR
Gazi Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Şekiller, Grafikler	v
Tablolar	vi
Kısaltmalar	vii
Önsöz	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Metabolik Sendrom	3
2.1.1 Metabolik Sendromun Sebepleri	5
2.1.2. Metabolik Sendromda İnsülin Rezistansı	5
2.1.3. Metabolik Sendromda Endotel Fonksiyon Bozukluğu	7
2.1.4. Metabolik Sendromda Resveratrolün Etkisi	10
2.2. Fruktoz	14
2.2.1. Fruktozun Kimyasal Yapısı	14
2.2.2. Fruktozun Absorbsiyonu	15
2.2.3. Fruktozun Metabolizması	16
2.2.4. Diyetle Fruktoz Alımı ve Zararlı Etkileri	17
2.2.5. Fruktozun İleri Glikasyon Ürünleri ve Yaşlanma	19
2.2.6. Fruktozun Bağırsak Fonksiyonu Üzerine Etkileri	21
2.2.7. Fruktozun Obezite ile İlişkisi	21
2.2.8. Fruktozun Hormonal Etkileri	22
2.2.9. Fruktozun Hipertansif Etkileri	23
2.2.10. Fruktoz Tüketimi ile İnsülin Rezistansı İlişkisi	24
2.2.11. Fruktoz ile Endotel Fonksiyon Bozukluğu İlişkisi	25
2.3. Resveratrol	27
2.3.1. Resveratrolün Farmakokinetiği ve Biyoyararlanımı	28
2.3.2. Resveratrolün Vazodilatör Etkisi	28

2.3.3. Resveratrolün Antioksidan Etkisi	30
2.3.4. Resveratrolün Estrojenik ve Antiestrojenik Etkileri	31
2.3.5. Resveratrolün Antikarsinojenik Etkisi	31
2.3.6. Resveratrolün Trombosit Fonksiyonu Üzerine Etkileri	32
2.3.7. Resveratrolün Lipit Profili Üzerine Etkileri	32
2.3.8. Resveratrolün Diyabet Üzerine Etkisi	32
2.4 Nitrik Oksit	34
2.4.1. Nitrik Oksit Biyosentezi	34
2.4.2. Nitrik Oksit Sentaz İnhibisyonu	35
2.4.3. Nitrik Oksitin İnaktivasyonu	35
2.4.4. Nitrik Oksitin Etki Mekanizması	35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
3.1. Hayvanlar ve Diyet	36
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	37
3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler	38
3.3.1. <i>In vitro</i> İzole Organ Banyosu Deneyleri	38
3.3.2. Serum Lipit Düzeyi Ölçümü	38
3.3.3. Serum İnsülin Düzeyi Ölçümü	39
3.3.4. Sistolik Kan Basıncı Ölçümü	39
3.4. Kullanılan Yöntemler	39
3.4.1. Sıçan Aorta Halkalarının İzole Organ Banyosu İçin Hazırlanışı	39
3.4.2. Deney Protokolü ve İlaç Uygulamaları	40
3.4.3. Kan Glikoz Düzeyi Ölçümü	41
3.4.4. Serum Lipit Düzeyi Ölçümü	41
3.4.5. Serum İnsülin Düzeyi Ölçümü	42
3.4.6. Sistolik Kan Basıncı Ölçümü	42
3.5. İstatistiksel Analiz	43

4. BULGULAR	44
4.1. Deney Gruplarının Ağırlık ve Kan Glikoz Düzeyleri ile Günlük Su Tüketim Miktarları	44
4.2. Serum İnsülin Düzeyleri	46
4.3. Serum Lipit Profili	47
4.4. Sistolik Kan Basıncı	49
4.5. Sıçan Aorta Halkalarında Asetilkolinin Gevşetici Etkisi	50
4.6. Sıçan Aorta Halkalarında L-NOARG Preinkübasyonunun Etkisi	58
4.7. Sıçan Aorta Halkalarında Sodyum Nitroprusiyatın Gevşetici Etkisi	61
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ	69
7. ÖZET	70
8. SUMMARY	72
9. KAYNAKLAR	74
10. EKLER	96
11. ÖZGEÇMİŞ	98

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil 1. Glikoz, fruktoz ve sükrozun kimyasal yapıları	15
Şekil 2. Fruktoz ve glikozun karaciğerde metabolizasyonu	17
Şekil 3. Yüksek fruktoz ile beslenen sıçanlarda hipertansiyon gelişimi	24
Şekil 4. Resveratrolün <i>cis</i> ve <i>trans</i> izomerlerinin kimyasal yapısı	28
Şekil 5. Nitrik oksit biyosentezi	34
Şekil 6. Serum insülin seviyesi	46
Şekil 7. Serum total kolesterol seviyesi	47
Şekil 8. Serum HDL seviyesi	48
Şekil 9. Serum VLDL seviyesi	48
Şekil 10. Kontrol gruplarının asetilkolin gevşeme yanıtları	51
Şekil 11. Kontrol ve fruktoz 10 gruplarının asetilkolin gevşeme yanıtları	52
Şekil 12. Kontrol ve resveratrol gruplarının asetilkolin gevşeme yanıtları	53
Şekil 13. Kontrol ve fruktoz 20 gruplarının asetilkolin gevşeme yanıtları	54
Şekil 14. Fruktoz 10 ve fruktoz 20 gruplarının asetilkolin gevşeme yanıtları	55
Şekil 15. Fruktoz 20 ve resveratrol + fruktoz 20 gruplarının asetilkolin gevşeme yanıtları	56
Şekil 16. Kontrol ve deney gruplarının L-NOARG kasılma yanıtları	59
Şekil 17. Kontrol ve deney gruplarının L-NOARG uygulanmasından sonra asetilkolin gevşeme yanıtları	60
Şekil 18. Kontrol ve deney gruplarının SNP gevşeme yanıtları	61

TABLÖLAR

Tablo 1. Metabolik sendrom tanı kriterleri	4
Tablo 2. Deney gruplarındaki sıçanların vücut ağırlıkları, kan şekeri ve günlük tüketilen su miktarları	45
Tablo 3. Deney gruplarındaki sıçanların 0. hafta ve 10. haftada ölçülen sistolik kan basıncı değerleri	49
Tablo 4. Deney gruplarındaki sıçanların endotelli aortalarında asetilkolinin EC ₅₀ (- log M) ve maksimum gevşeme (E _{maks}) değerleri	57

KISALTMALAR

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ADP	Adenozin difosfat
AHA/NHLBI	American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute
Ang II	Anjiotensin II
AMP	Adenozin monofosfat
Asetil KoA	Asetil-koenzim A
ATP	Adenozin trifosfat
ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
EC₅₀	Maksimal cevabın yarısını oluşturan doz
EDHF	Endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
E_{maks}	Maksimal cevap
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
ET-1	Endotelin-1
Fruktoz 1,6-biP	Fruktoz 1,6-bifosfat
Fruktoz 1-P	Fruktoz 1-fosfat
Fruktoz 6-P	Fruktoz 6-fosfat
Gliseraldehit 3-P	Gliseraldehit 3-fosfat
GLUT4	Glikoz transportu tip-4
GLUT5	Fruktoz spesifik glikoz transportu
GTP	Guanozin trifosfat
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HO-1	Oksijenaz-1
ICAM-1	Hücre içi adezyon molekülü

IDF	International Diabetes Federation
IFG	Bozulmuş açlık glikozu
IGT	Bozulmuş glikoz toleransı
IL-6	İnterlökin-6
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
K⁺ kanalları	Potasyum kanalları
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
L-NAME	N ^G -nitro-L-arjinin metil ester
L-NIO	N-iminoetil-L-ornitin
L-NOARG	N ^G - nitro-L-arjinin
Mn SOD	Manganez superoksit dismutaz
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
NAD	Nikotinamid adenin dinukleotid
NADPH	Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
sGMP	Siklik Guanozinmonofosfat
Sh	Standart hata
SNP	Sodyum nitropursiyat
SOD	Superoksit dismutaz
TG	Trigliserit
TNF	Tumor necrosis factor
TxA₂	Tromboksan- A2
VEGF	Damar endotel growth faktörü
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

Her zaman yanımda olduklarını bildiğim sevgili ALEM'e...

Tezimin başından sonuna kadar yardımını ve desteğini bir an olsun esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle bana araştırmacılığı öğreten, değerli hocam ve danışmanım Fatma AKAR'a,

Çalışmamın önemli bir bölümünde bana yardım eden ve titiz çalışmasıyla örnek aldığım hocam Orhan ULUDAĞ'a

Bana kazandırdığı mesleki değerler ve bakış açısı ile desteği için Nurettin ABACIOğLU ve sunumum sırasında fikirleriyle yol gösteren hocam Nuray ARI'ya,

Biyokimyasal parametrelerin ölçümünde emeği geçen Aylin SEPİCİ'ye ve deneycilik açısından bana çok şey öğreten Selen SÖYLEMEZ'e

Yüksek lisans derslerim ve tez çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan anabilimdalımızın değerli öğretim üyesi hocalarıma ve her ihtiyacım olduğunda bana yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarıma,

Hayvanlarımı gönül rahatlığıyla teslim ettiğim, onların bakımıyla ilgilenen Hacer şİRİN'e,

Yüksek lisansa başladığım günden beri her zaman yanımda olan ve çalışmamı bereber yürüttüğüm en yakın arkadaşım Yasin Atacan AYTEKİN'e,

Bana olan inancını hiçbir zaman kaybetmeyen ve manevi destek olan annem, babam, ablam, kardeşim ve teyzeme,

BÜTÜN KALBİMLE TEşEKKÜR EDERİM.

1. GİRİŞ

Metabolik sendrom; obezite, hiperinsülinemi, hiperlipidemi, hipertansiyon ile karakterize olan ve kardiyovasküler hastalıklar ile tip II diyabet için ciddi risk faktörü oluşturan bir durumdur. Bu bozukluk, yaşam tarzının düzenlenmesi ve egzersiz ile yeterince kontrol altına alınamaz ise, ilaçlı tedaviye geçilmektedir. Toplumda metabolik sendrom sıklığı, başta gelişmiş ülkeler olmak üzere bütün dünyada giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yetişkin nüfustaki oranının %22'nin üstünde olduğu rapor edilmiştir. Hazır gıdaların artması, özellikle karbonhidrat ağırlıklı besleme ve hareketsiz yaşam bu artışın en büyük sorumlusu olarak gösterilmektedir. İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, basit şekerler fruktoz ve sükroz ağırlıklı beslenmenin metabolik sendroma yol açtığını göstermektedir.

Resveratrol, kimyasal olarak flavonoid yapıda, polifenolik, steroid olmayan bir bileşik olup, estrogen benzeri biyolojik aktiviteye sahiptir. Bu fitoestrogenik bileşiğin bitkiler tarafından travmatik zedelenme ve fungal saldırılara karşı cevap olarak sentezlendiği anlaşılmıştır. Resveratrol esas olarak üzüm, yer fıstığı, ananas ve *Polygonum cuspidatum* adlı bitkinin köklerinde yüksek oranda bulunmaktadır. *Trans*-resveratrol yapı olarak dietilstilbesterole ve 17 β -estradiole benzemektedir olup miksestrojenik (agonist/antagonist) özelliklere sahiptir.

Resveratrol hem diyabetik hem diyabetik olmayan insanlarda insülin düzeyini artırdığı saptanmıştır. Diyabet nedeniyle kilo kaybı, hiperglisemi ve plazma malonaldehit düzeyinde artış gibi birçok metabolik ve biyokimyasal parametrede oluşan bozulma ve değişiklikler üzerinde

resveratrolün düzeltici etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, diyabet nedeniyle oluşan glikoz metabolizmasında bozukluk, oksidatif hasar ve bozulan vasküler cevabın düzeltilmesinde de resveratrolün önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Farelere yüksek kalorili diyet verilerek yapılan bir çalışmada, resveratrolün karaciğerde yağ akümülyasyonunu azalttığı, mitokondri sayısını ve insülin duyarlılığını artırdığı ve organ histolojisinde belirgin bir düzelme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, bu farelerin yaşam sürelerinin arttığı saptanmıştır.

Metabolik sendrom, gelişen dünyada artarak seyreden bir bozukluk olarak son dönemlerde en çok araştırılan konuların başında gelmektedir. Bu yüzden bozukluğun fizyopatolojisi, önlenmesi ve tedavisine yönelik araştırmalar büyük önem taşımaktadır. Deneysel çalışmalarda yüksek fruktoz ile beslenen hayvanlarda, metabolik sendromu taklit eden değişikliklerin yüksek sükröz ile beslenmeye göre daha iyi gözlendiği bildirilmiştir. Bu yüzden biz bu araştırmamızda, metabolik sendrom benzeri tabloyu erkek Wistar sıçanlarda fruktoz ile oluşturmayı ve onu resveratrol ile önlemeyi planlamış bulunmaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

Günümüzün hastalığı haline gelen metabolik sendromun yaygınlaşmasında, gelişmiş toplum bireylerinin hareketsiz yaşam tarzları ve beslenme şekillerini değiştirmeleri sonucu oluşan çevresel faktörlerin yanında, genetik faktörler de etkili olmaktadır.

Metabolik sendrom bel çevresi obezitesi, bozulmuş glikoz toleransı, dislipidemi (düşük HDL, yüksek trigliserit) ve hipertansiyonu içeren bir takım fizyolojik ve metabolik anormallikler olarak tanımlanmıştır¹. İlk olarak 1988'deki tanımından sonra, gelişen ülkelerde metabolik sendrom sıklığı yetişkinlerde %20'nin üzerinde bir artış göstermiştir^{2,3}. Metabolik sendrom sıklığının yaş ile artması, diyabet ve diğer kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde yüksek risk faktörüdür^{2,4,5}.

Tablo 1. Metabolik sendrom tanı kriterleri⁶

	WHO(1998)	EGIR(1999)	AACE (2003)	IDF(2005)	ATP-III (2005)
Zorunlu Kriter	IGT, IFG, Tip II DM ya da azalmış insülin duyarlılığı	Hiperinsülin-eminin %75'in üzerinde olması	IGT ya da IFG (diyabet yok)	Artmış bel çevresi (toplumlara özgü)	Yok
Diğer kriterler	+herhangi 2 kriter	+herhangi 2 kriter	+herhangi 2 kriter	+herhangi 2 kriter	Diğer 3 kriter
Vücut ağırlığı	Bel-kalça oranı Erkeklerde >0.90, Kadında >0.85 VKİ >30kg/m ²	Bel çevresi Erkeklerde ≥94 cm, Kadında ≥80 cm	VKİ ≥25 kg/m ²		Bel çevresi Erkeklerde ≥102 cm Kadında ≥88 cm
Lipit	TG ≥150 mg/dl ve/veya HDL <35 (erkek) HDL <39 (kadın)	TG ≥150 mg/dl ve/veya HDL <39 (erkek veya kadın)	TG ≥150 mg/dl ve HDL <40 (erkek) HDL <50 (kadın)	1-TG ≥ 150 mg/dl	1-TG ≥150 mg/dl
				2-HDL <40 (erkek) HDL <50 (kadın)	2-HDL <40 (erkek) HDL <50 (kadın)
Tansiyon	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg

IGT: Bozulmuş glikoz toleransı, IFG: Bozulmuş açlık glikozu, DM: Diabetes Mellitus, VKİ: vücut kitle indeksi, TG: Trigliserit, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

2.1.1. Metabolik Sendromun Sebepleri

Metabolik sendrom gelişimine hem çevresel hem kalıtsal faktörler yol açabilir. Fakat bu bozukluğun kesin nedenleri açık değildir. En çok kabul gören hipotez, insülin rezistansının asıl neden olduğu ve buna bağlı olarak da kardiyovasküler hastalıkların geliştiğidir^{1,7}. İnsülin rezistansı, insülin etkisinde bir bozukluk olduğu zaman otaya çıkar ve açlık hiperinsülinemisine sebep olur. “İnsülin hipotezi”, insülin rezistansı ve kompensatuvar hiperinsülineminin hipertansiyon patogenezinin katkı sağladığını söyler^{1,8}. İnsan ve hayvan deney modellerinde hipertansiyonun hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğunun bulunması bu hipotezi destekler^{9,10}.

Metabolik sendromun bu kadar yaygınlaşmasının en geçerli nedeni olarak, son yıllarda gelişmiş ülkelerde karbonhidrat tüketimindeki belirgin artış gösterilmektedir^{11,12}. Metabolik sendrom ile fruktoz ve sükrozun birbiri ile ilişkili olduğu insan^{13,14} ve hayvan^{9,15} çalışmalarında gösterilmiştir. Metabolik sendromun sebebi, hem genetik hem de çevresel faktörlerdir¹⁰.

2.1.2. Metabolik Sendromda İnsülin Rezistansı

Birçok araştırmacıya göre insülin rezistansı, metabolik sendromda ortaya çıkan hipertansiyonun ana nedenlerinde birisidir. İnsülin rezistansı açlık hiperinsülinemisi durumunda insülin etkisindeki bir eksiklik olarak tanımlanır⁷. İnsanlarda ve deneysel çalışmalarda, insülin rezistansı, hipertansiyon ve hiperinsülineminin birlikte seyrettiği gözlenmiştir¹⁶.

Çalışmalarda hem şişman hem zayıf kişilerde, hipertansiyonun genelde hiperinsülinemi ile beraber olduğu bulunmuştur¹⁷. Çeşitli hipertansif deney modellerinde ve spontan hipertansif sıçanlarda insülin rezistansı bulunduğu gösterilmiştir⁶. Fruktoz ile beslenen sıçanlarda hiperinsülinemi ve hipertansiyonun beraber ortaya çıktığı gösterilmiştir¹⁸⁻²⁰. Diyet içinde yüksek fruktoz verilmesi ile sıçanlarda insülin rezistansı, hiperinsülinemi ve hipertansiyon olduğu ilk kez Hwang ve ark. tarafından gösterilmiştir¹⁶. Laboratuvar hayvanlarında, yüksek fruktozlu diyet ile 6-8 haftalık beslenme süresinin hipertansiyon oluşturduğu daha sonraki çalışmalarda tespit edilmiştir²¹⁻²³. Yüksek fruktoz ile beslenmenin etkileri, fruktoz konsantrasyonu ve beslenme süresine bağlı olarak değişmektedir²⁴. Bu çalışmalarda, yüksek fruktoz ile beslenme süresi boyunca hayvanların ağırlık artışı olmadığı, dolayısıyla fruktoz ile beslenme sonucu ortaya çıkan metabolik sendromda obezitenin söz konusu olmadığı görülmektedir. Fruktoz ile beslenen hayvanlardaki hipertansiyonun, insülin rezistansının düzeltilmesinden sonra ortadan kalktığı tespit edilmiştir^{1,21}. Egzersiz uygulamasının fruktoz ile beslenen sıçanlarda plazma insülin düzeyini ve hipertansiyonu düzelttiği gözlenmiştir. İnsülin salgılanmasını baskılayan somatostatin hormonunun verilmesinden sonra da insülin salgılanmasının azaldığı ve hipertansiyonun normal değerlere düştüğü görülmüştür²¹. Ayrıca, insülin sensitivitesini geliştiren pek çok bileşik, metformin¹⁷, vanadyum bileşikleri¹⁸, tiyazolidinedionlar²⁰ metabolik sendromlu sıçanlardaki kan basıncı artışını düzelttiği gösterilmiştir.

Metabolik sendromlu hayvanlardaki insülin rezistansı ile hipertansiyon arasındaki mekanizma konusunda pek çok hipotez öne sürülmüştür. Bunlar içinde sempatik sistem aktivasyonu olduğu²⁵, Ang-II, ET-1, TxA₂ gibi endojen vazokonstriktörlerin oluşumunun ya da aktivitesinin arttığı²⁶⁻²⁹ gibi hipotezler sayılabilir. Bunların dışında endotel bağımlı

gevşeme cevaplarındaki azalmanın da hipertansiyona neden olabileceği ileri sürülmüştür³⁰⁻³⁴.

2.1.3. Metabolik Sendromda Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Sıçanlara %66 fruktoz içeren yem ile 3, 7, 14, 18 ve 28 günlük diyetler uygulamıştır. Yüksek fruktoz alan bütün gruplarda serum insülin düzeyinde artış olduğu, fakat serum glikoz düzeyinin değişmediği, kan basıncının ise sadece 28 gün fruktoz alan grupta yükseldiği saptanmıştır. Asetilkolinin endotel bağımlı vazodilatör etkisinin, 14, 18 ve 28 gün fruktoz alan gruplarda belirgin olarak azaldığı görülmüştür³⁰. Sıçanlarda fruktoz ile beslenmenin metabolik sendrom oluşturduğunu gösteren ilk çalışmada, sıçanlar %66 fruktoz içeren yem ile 13 gün boyunca beslendikten sonra kan basıncı düzeyinde orta dereceli bir artış olduğu, trigliserit ve insülin düzeyinin belirgin olarak arttığı, fakat kan glikoz düzeyi değişmediği saptanmıştır. Yetişkin erkek fareler içme suyu içinde %11 ya da %25 fruktoz solüsyonu verilerek 17 ay beslenmiştir. Bu sürenin sonunda fruktoz tüketiminin mitokondrideki ana antioksidan enzimlerden SOD aktivitesinin dokularda belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Elektron mikroskopik çalışmalar da fruktoz tüketiminin mitokondri fonksiyonunu bozduğunu göstermiştir³⁵.

Sprague-Dawley sıçanlarda 4 hafta yüksek fruktoz içeren diyetle beslenmeden sonra, mezenterik arterde intraluminal çap ölçümü yapılmış ve asetilkolinin oluşturduğu maksimum gevşeme cevabının fruktoz alan grupta belirgin olarak düştüğü görülmüştür. NOS inhibitörü ile ön tedaviden sonra asetilkolinin gevşeme cevabının fruktoz ile beslenen hayvanlarda kontrole göre daha az inhibe olduğu gösterilmiştir³¹. Aynı

araştırmacıların bir başka çalışmasında, video mikroskopisi kullanılarak koroner arterlerde değişiklik oluştuğu saptanmıştır. Yüksek fruktoz ile beslenen ve insülin rezistansı gelişen sıçanlarda SNP cevaplılığının değişmediği, fakat asetilkolinin E_{maks} değerinde belirgin bir azalma olduğu saptanmıştır. Asetilkolinin fruktoz alan grupta gevşetici etkisinin kısmen K^+ kanallarının açılmasıyla ilgili olduğu gsterilmiřtir³².

Diyet içinde yüksek fruktoz verilerek hiperinsülinemi geliştirilmiş sıçanlarda kan basıncında anlamlı bir artış oluştuğu, fakat rezistans arterlerinden mezenterik arterin noradrenaline vazokonstriktör cevaplarında bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu hipertansif hayvanların arterlerinde asetilkolin cevaplarının da belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Fakat SNP cevaplılığında bir farklılık gzlenmemiřtir³⁴.

Erkek Sprague-Dawley sıçanların yüksek fruktoz içeren diyet ile 40 hafta beslenmesinden sonra tail-cuff metodu ile kan basıncı ölçüldüğünde sistolik kan basıncının fruktoz alan grupta anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Ayrıca, fruktoz alan grupta açlık insülin değerinin yüksek olduğu, fakat plazma glikoz konsantrasyonunda bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Mezenterik arterde asetilkolin gevşemelerinin ise, fruktoz ile azaldığı ve kısmen NOS inhibitörü ile inhibe edildiği gsterilmiřtir³³.

Erkek Wistar sıçanlarda yapılan bir çalışmada yüksek fruktoz ile beslenme ile artan kan basıncının gonadektomi sonucu normal değerlere indiği, fakat testesteron verilmesi sonucu tekrar yükseldiği görülmüştür. Mezenterik arterlerde asetilkolin gevşemeleri ise fruktoz ile azaldığı, gonadektomi ile normal değerlere ulaştığı gsterilmiřtir³⁶.

Tromboksan sentaz inhibitörü dasmegrelin fruktozun oluşturduğu hipertansiyonu normal değerlere düşürdüğü, fakat insülin sensitivitesindeki azalmayı düzeltmediği gösterilmiştir. Böylece bu çalışmanın sonucu, hiperinsülinemi ile hipertansiyon arasında bir ilişki olamayacağını ileri sürmüştür²⁹.

Fruktoz ile beslenmenin, sıçanlarda hipertansiyon oluşturduğunu gösteren pek çok çalışmada, kan basıncı ölçümü tail-cuff yöntemi ile yapılmıştır. Son yıllarda geliştirilen uzun süreli telemetri kayıtlarında ise, 8 haftalık fruktoz ile beslenmenin kan basıncında belirgin bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar ile, fruktoz içen hayvanların tail-cuff ile ölçüm sırasında daha fazla strese girerek kan basıncında daha fazla artış olduğu söylenebilir. Bir çalışmada tail-cuff metodu da kullanılmış, fruktoz içenlerin kan basıncının yükseldiği saptanmıştır. Bu çalışmada, plazma trigliserit insülin ve kan glikoz düzeyinde fruktozun önemli artışlar oluşturduğu gösterilmiştir³⁷.

Metabolik sendromda izlenen hiperinsülineminin kan basıncı üzerine etkisini taklit etmek için, dişi Sprague-Dawley sıçanlara yüksek dozda insülin infüzyonu yapılmış ve hayvanların kan glikoz düzeyindeki aşırı düşmeleri önlemek için %10 glikoz solüsyonu ile kan şekeri dengelenmeye çalışılmıştır. İnsülin infüzyonu alan hayvanlarda kan basıncı telemetri sistemi ile ölçüldüğünde, kan basıncında herhangi bir değişiklik olmadığı ve yüksek insülinin damar fonksiyonunu etkilemediği görülmüştür. Böylece, hiperinsülineminin damar fonksiyonunda bozulmaya yol açmayacağı söylenmiştir³⁸.

İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 21-33 yaş arındaki 15 sağlıklı gönüllüye 500 ml sıvı içinde 60 g fruktoz ve sükroz verildiğinde fruktoz içen kişilerin kan basıncının 2 saat sonra belirgin bir şekilde yükseldiği, kalp hızının ve kalp debisinin arttığı, fakat total periferik damar rezistansında bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir³⁹. İnsanlar üzerinde glikoz ve fruktozun etkisi, 10 hafta boyunca enerji gereksiniminin %25'ini karşılayacak şekilde içecekler içinde verilmesi ile araştırılmıştır. Visceral adipoz doku dağılımının ve post prandiyal trigliserit, oksidize olmuş LDL ve total kolesterol düzeyinin fruktoz tüketen grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca, açlık plazma glikoz ve insülin düzeylerinin fruktoz tüketen grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır⁴⁰.

2.1.4. Metabolik Sendromda Resveratrolün Etkisi

Fruktoz ile beslenen sıçanlarda ortaya çıkan hipertansiyon, resveratrol verilen grupta belirgin olarak azalmış, bu etkinin mezenterik arter eNOS aktivitesindeki artış ve plazma lipit peroksit değerlerinde azalma ile birlikte olduğu bildirilmiştir⁴¹. Spontan hipertansiyonlu sıçanlara resveratrol (4.48 mg/L) 28 gün süre ile içme suyu içinde verildiğinde, kan basıncında önemli bir değişiklik oluşturmadığı, fakat aortada hidrojen peroksit oluşumunu azaltarak asetilkolinin endotel-bağımlı gevşeme cevaplarını artırdığı ileri sürülmüştür⁴². İzole-perfüze sıçan kalbinde koroner arter iskemisi sonucu oluşan fatal ventriküler taşikardi ve fibrilasyon sıklığını azaltarak mortalitede belirgin bir azalma oluşturduğu görülmüştür. Resveratrolün bu etkileri, serbest oksijen radikal oluşumunu baskılamasına bağlanmıştır⁴³. Deneysel olarak oluşturulan spinal kord zedelenmesinin, resveratrol (10 mg/kg) verilen tavşanlarda oksidatif stresdeki inhibisyonla birlikte azaldığı gösterilmiştir⁴⁴. Diyet içinde verilen resveratrolün trigliserit, LDL (düşük dansiteli lipoprotein), HDL

(yüksek dansiteli lipoprotein) ve total kolesterol üzerindeki etkileri çelişkilidir⁴⁵. Bununla birlikte, resveratrolün yüksek kolesterolü diyetle beslenen tavşanlarda kan akışını artırdığı ve aterom plak oluşumunu azalttığı gösterilmiştir⁴⁶.

Resveratrolün, hücrel glutasyon düzeyini ve glutasyon-S-transferaz aktivitesini artırarak, yüksek glikoz ile indüklenen reaktif oksijen türlerinin oluşumunu önlediği gösterilmiştir⁴⁷. Diyabetik sıçanların karaciğer ve böbrek dokularında, resveratrol tedavisinin karbohidrat metabolizmasındaki ana enzimlerden heksokinaz, piruvat kinaz, laktat dehidrogenaz, glikoz-6-fosfataz, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimlerini ve glikojen düzeylerini normal değerlere yaklaştırdığı bildirilmiştir. Resveratrolün bu olumlu etkileri insülin salınımında oluşturduğu artışla paralellik göstermiştir⁴⁸. Bu bulgunun tersine izole pankreas hücrelerinde yapılan çalışmada, glikozla uyarılan insülin sekresyonunu, resveratrolün baskıladığı saptanmıştır⁴⁹. Tavşanlarda alloksan ile oluşturulan deneysel diyabette, uzun süreli resveratrol tedavisinin insülin salınımını artırdığı, diyabette bozulmuş olan damar endotel işlevini kısmen düzelttiği, fakat kan glikoz düzeylerinde belirgin bir iyileşme sağlamadığı görülmüştür. Resveratrolün bu etkileri, nitrit/nitrat miktarındaki artış ve süperoksit oluşumundaki azalma ile birlikte seyretmiştir. Elektron mikroskopisi ile yapılan çalışmalarda, diyabette bozulmuş olan endotel bütünlüğünün, resveratrol tedavisi ile kısmen korunduğu saptanmıştır⁵⁰. Diyabetin oluşturduğu nefropatide, kreatinin ve üre klerensinin azalması ve proteinüri ile böbrek homojenatlarında süperoksit dismutaz ve katalaz enzim azalması ve malondialdehit artışıyla tanımlanan tabloda, resveratrol ile önemli ölçüde düzelme sağlanmış, fakat kan glikoz düzeyleri değişmemiştir⁵¹. Glikoz verilen obez Zucker sıçanlarda ortaya çıkan iskemik kardiyomiyopati ve reperfüzyon aritmileri, resveratrol tedavisi gören grupta belirgin ölçüde azalmıştır. Bu etkiler, glikoz taşıyıcı

pompalardan GLUT-4 ekspresyonundaki artışla birlikte kan glikoz düzeyinde bir düşmeye neden olmuş, fakat insülin salınımında bir değişiklik olmadığı bulunmuştur⁵². Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş Sprague-Dawley sıçanların izole kalplerinde, global iskemiye bağlı gelişen sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu ve iskemik alan genişliği resveratrol tedavisi gören hayvanlarda belirgin olarak azalmıştır. Resveratrolün bu olumlu etkileri, oksijenaz-1 (HO-1), damar endotel growth faktörü (VEGF), eNOS protein ekspresyonunda artış ve manganez superoksit dismutaz (Mn SOD) düzeyinde artışla birlikte seyretmiştir. Bu araştırmada resveratrolün kan şekerinde oluşturduğu düşüş dikkate değer bulunmuş, fakat mekanizması anlaşılamamıştır⁵³. Hücre kültürü çalışmasında, hipergliseminin neden olduğu mitokondri kaynaklı süperoksit oluşumunu resveratrolün endojen antioksidanlardan glutatyon ve glutatyon-S-transferazı artırarak önlediği gösterilmiştir⁴⁷.

Fazla yağlı diyetle beslenen sıçanlarda gelişen metabolik sendrom sonucu ortaya çıkan endotel fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyonun, 8 hafta aynı anda resveratrol (20 mg/gün) verilmesi ile büyük ölçüde düzeldiği saptanmıştır⁵⁴. Farelere yüksek kalorili diyet verilerek yapılan bir çalışmada, yem içinde günde 22 mg/kg resveratrol verilmesinin, karaciğerde yağ akümülyasyonunu azalttığı, mitokondri sayısını ve insülin duyarlılığını artırdığı ve organ histolojisinde belirgin bir düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, bu farelerin yaşam sürelerinin de uzadığı saptanmıştır⁴⁵. Benzeri bir çalışmada, resveratrol içeren yemler ile beslenen farelerde yaşlanmaya bağlı olumsuz değişikliklerden endotel fonksiyon bozukluğu, albuminüri ve apoptozisin azaldığı, aortik elastisite ve motor koordinasyonun arttığı ve kemik mineral dansitesinin korunduğu bildirilmiştir. Bu araştırmada ayrıca, standart yem ile beslenen genç farelere resveratrol verilmesi, yaşam süresini uzatırken ortaya yaştaki hayvanlarda böyle bir etkinin olmadığı ortaya konulmuştur. Farelerde %

30-50 kalori kısıtlaması ya da gün aşırı yiyecek verilmesi uygulaması, yaşlanmaya bağlı belirtilerin geç ortaya çıkmasına ve strese karşı dayancın artmasına neden olmaktadır. Normal diyetlerini alan farelere resveratrol verilmesi, yiyecek kısıtlaması benzeri (dietary restriction mimetic) bir tablonun ortaya çıkmasına neden olmaktadır⁵⁵. Farelerde fazla yağlı diyetle oluşturulmuş metabolik sendromda, resveratrol verilmesinin mitokondri fonksiyonunu ve kas liflerinin oksijen kullanımını artırarak aerobik kapasiteyi yükselttiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada, resveratrolün insülin rezistansı, vücut kitle indeksi ve obeziteyi azalttığı ve soğuğa toleransı artırdığı da rapor edilmiştir⁵⁶. Resveratrolün memelilerde, nikotinamid adenin dinukleotid (NAD)-bağımlı deasetilaz grubundaki sirtuinlerden SIRT-1'i aktive ederek mitokondri biyogenezini artırdığı, böylece enerji metabolizması bozukluğu, kalp-damar ve nöronal hastalıkları düzelttiği ileri sürülmektedir^{45,56,57}. Bu bulgular, resveratrolün yaşlanma ve şişmanlık sonucu ortaya çıkan patolojik tabloyu düzeltebileceğini, böylece sağlığın sürdürülmesine şaşırtıcı bir katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

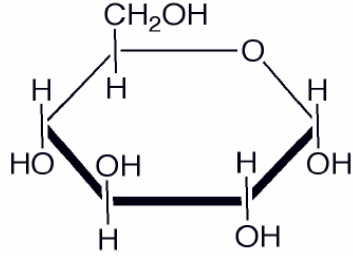
LDL ve TNF-alfa (tumor necrosis factor) ile oluşturulan endotel hücrelerindeki apoptozis ve hücre ölümü resveratrol ile önlenmiştir bu etkide onun glutatyon peroksidaz ve hem oksijenaz-1 üzerindeki antioksidan etkisinin rolü olduğu belirtilmiştir⁵⁸. Sigara dumanına maruziyet sonucu ortaya çıkan aortik endotel hücrelerindeki apoptotik hücre ölümü, endotel fonksiyon bozukluğu, reaktif oksijen türlerindeki ve inflamasyon göstergelerindeki (ICAM-1, hücre içi adezyon molekülü, iNOS, IL-6, TNF-alfa) artışın resveratrol ile önlediği ve bu özellikleri ile damar koruyucu nitelikte olduğu gösterilmiştir⁵⁹.

2.2. Fruktoz

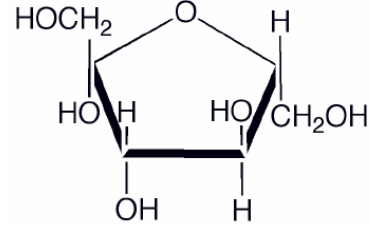
Fruktoz, birçok meyve ve sebzede bulunun bir monosakkarittir. Fruktoz ve glikoz aynı kimyasal formüle sahip olduğu halde yapısı farklıdır. Fruktoz, ticari olarak tatlandırıcı amaçla mısır şurubu adıyla kullanılmaktadır. Tatlıların hazırlanmasında, karbonatlı içeceklerde, hazır yiyeceklerde, bisküvilerde, hazır şekerli gıdalarda ve şekerlemeler içinde bulunmaktadır, ayrıca pastacılıkta sıkça kullanılır. Fruktoz gibi rafine şekerli ürünlerin yüksek miktarda diyetle tüketilmesi dislipidemi obezite insülin rezistansı ve kalp hastalıkları riskini artırır.

2.2.1. Fruktozun Kimyasal Yapısı

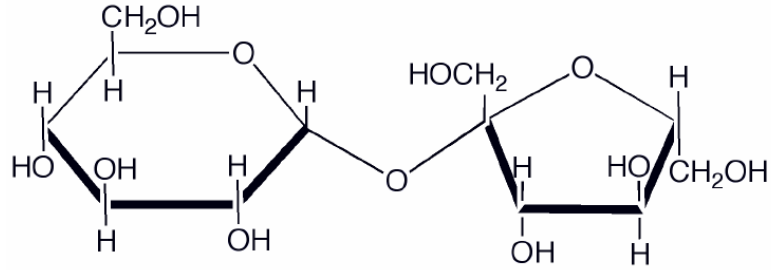
Fruktoz, 2. karbona bağlanmış bir keton grubu taşıyan, 5 karbonlu halkaya sahip bir yapıdadır. Glikoz ise, 6 karbonlu, ilk karbonda bir aldehit grubu taşımaktadır. Fruktoz aynı zamanda sükroz şeklinde disakkarit olarak da yiyeceklerde bulunur. Sükroz içinde fruktoz ve glikoz glikozit bağı ile bağlıdır (Şekil 1).



GLiKOZ



FRUKTOZ



SÜKROZ

Şekil 1. Glikoz, fruktoz ve sükrozun kimyasal yapıları

2.2.2. Fruktozun Absorbsiyonu

Fruktoz ince bağırsaklardan kolaylaştırılmış difüzyon ile absorbe edilir⁶⁰. Sağlıklı kişilerde alınan fruktozun %80-90 oranında absorbe edilebildiği ve kişiler arasında absorpsiyon derecesinin değişebildiği bildirilmiştir⁶¹.

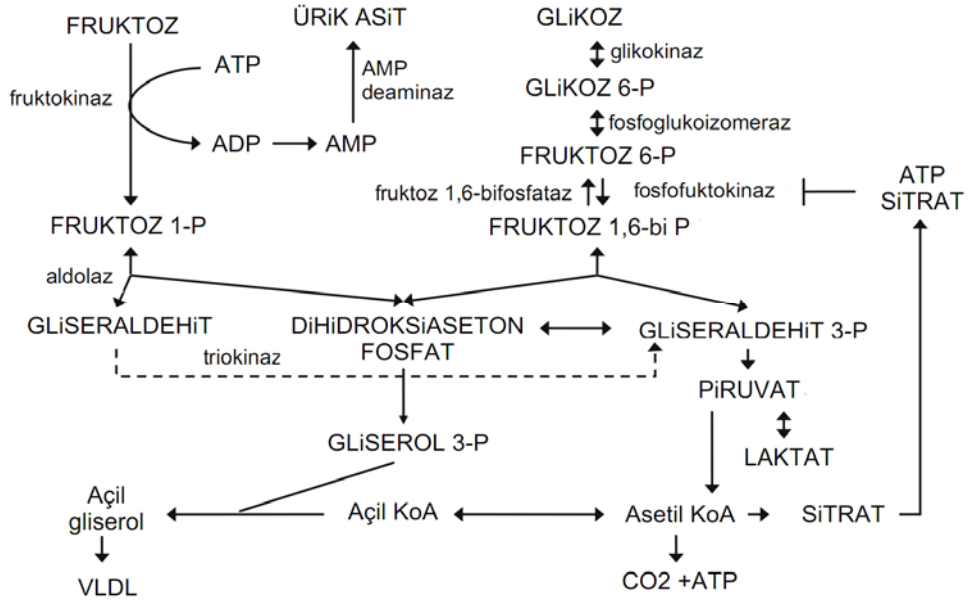
Sağlıklı kişilerde açlık kan fruktoz konsantrasyonunun 1 mg/dl'nin altında olduğu gösterilmiştir. Çok yüksek miktarda fruktoz alınması ile bu değer 13 mg/dl'ye kadar çıktığı bildirilmiştir. Fruktoz

alımından 60 dakika sonra kan fruktoz düzeyinin en üst noktaya çıktığı gösterilmiştir⁶². Fruktozun sükröz şeklinde alınmasından sonra, kan konsantrasyonunun %40 daha düşük olduğu görülmüştür. Meyve ve sebze içinde alınan fruktozun, kanda ölçülebilir bir düzeye ulaşmadığı saptanmıştır. Bu durum, bu tür besinlerde fruktoz oranının düşük olmasından ve lifli besinlerden absorpsiyon süresi uzamasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, doğal besinler içindeki fruktozun neredeyse tümü karaciğer ve bağırsak enzimleri tarafından metabolize edilmektedir⁶³.

2.2.3. Fruktozun Metabolizması

Fruktozun metabolizması, glikozdan farklılık gösterir ve insülin bağımsız bir şekilde gerçekleşir. Fruktoz yiyecekler içinde alındıktan sonra, fruktoz spesifik glikoz transportu (GLUT-5) aracılığı ile bağırsaklardan absorbe edilir. Fruktoz karaciğerde fruktoz spesifik enzim fruktokinaz ile fosforile edilerek fruktoz-1-fosfata dönüşür. Bu ürün sonra, 3 karbonlu gliseraldehite veya dihidroksiasetonfosfata dönüşür. Bu ara ürünlerin bir kısmı lipogenik yoldan glikoza ya da laktat ve trigliserite metabolize olur⁶⁴.

Fruktoz metabolizmasında, gliseraldehitten sonra oluşan pruvat, pruvat dehidrojenaz enzimi ile asetil KoA'ya dönüşür. Oluşan asetil KoA, lipojenezin ilk basamak ürünü olarak uzun zincirli yağ asitlerine dönüşür. Böylece, yüksek miktarda fruktoz tüketimi kontrolsüz trigliserit kaynağı oluşturur.



Şekil 2. Fruktoz ve glikozun karaciğerde metabolizasyonu⁶

2.2.4. Diyetle Fruktoz Alımı ve Zararlı Etkileri

Yüksek fruktoz içeren mısır şurubu, insanlarda fruktoz alımının ana kaynağını oluşturmaktadır. Yüksek fruktoz içeren şurupların gıdalarda tatlandırıcı olarak kullanımı, son on yılda giderek artmıştır. Özellikle karbonatlı içecekler, konserve gıdalar, şekerler, reçeller, jeller ve süt ürünlerinde yüksek fruktoz içeren mısır şurubu kullanılmaktadır. Hazır gıdalarda, yüksek fruktoz içeren mısır şurubu sükroza göre daha ucuz olduğu için tercih edilmektedir. Sükroz içindeki total kaloringin %55'ini fruktoz, % 42'sini glikoz oluşturur. Fruktozun doğal olarak sebze ve meyve ile alınımı günlük 15 g, diğer hazır gıdalar ile alımı günde 81 g'dır. Fruktozun doğal besinler ile alımının dışında 1970'lerde besinlerle alımı günlük 0.5 g iken 1997'de 40 g'a yükselmiştir⁶⁵.

Genelde, aşırı rafine şekerlerin herhangi bir şekilde tüketimi tavsiye edilmez. Çünkü besinler içinde aşırı şeker alımı, vitamin, mineral, aminoasit ve yağ asitlerine göre boş kalori olarak değerlendirilir. Ayrıca, rafine şekerler enerji açısından güçlü enerji kaynağıdır. Çünkü, küçük miktarları ile büyük enerji oluştururlar ve lif içermezler. Aşırı miktarda tatlı almak obezitenin ana kaynağı olarak görülmektedir. Sükroz tüketiminin dış problemlerinin de ana nedeni olduğu düşünülmektedir. Birçok araştırmada, sükrozun diyabet, iskemik kalp hastalıkları, dikkat bozukluğu, insülin rezistansı ve reaktif hipogliseminin sebebi olduğu görülmüştür. Bu konuda tartışmalar halen devam etmektedir.

Bazı araştırmacılar, sükroz ve glikozun tersine fruktoza güvenli şeker olarak bakmaktadır. Çünkü fruktozun hücrelere alımı için insülin salınımı gerekmemektedir. Orta derecede fruktoz alımı kısa sürede kan glikoz düzeyini olumsuz düzeyde etkilememektedir. Sükroz ile karşılaştırıldığında orta derecede fruktoz tüketiminin, reaktif hipoglisemi ve hipoglisemiye bağlı aşırı yeme ihtiyacına daha az neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle fruktoz, diyabetli kişilere tavsiye edilmektedir. Glisemik kontrolde fruktoz tüketiminin olumsuz etkileri az olmak ile birlikte metabolizma açısından bakıldığında, fruktoz ciddi yan etkilere sahiptir. Çünkü fruktoz, protein molekülleri ile birleşerek ileri glikasyon son ürünlerine dönüşmektedir ki bu ürünlerin, yaşlanma sürecini hızlandırdığı, diyabet komplikasyonları ve kardiyovasküler hastalık patogenizinde önemli rol oynadığı saptanmıştır. Fruktoz tüketiminin hipertrigliseritemi, hiperürisemi ve insülin rezistansına neden olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, fruktozun kronik diyareye veya diğer bağırsak bozukluklarında semptomların kötüleşmesine neden olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak fazla fruktoz tüketimi, obezite, tip II diyabet ve karaciğer yağlanması için önemli neden olarak gösterilmektedir. Uzun süreli fruktoz tüketiminin insanlardaki

olumsuz etkileri henüz net bir şekilde belirlenmemiştir, fakat deneysel çalışmalar zararlı olabileceğini göstermektedir⁶³.

2.2.5. Fruktozun İleri Glikasyon Ürünleri ve Yaşlanma

İndirgenmiş şekerleler, protein ve aminoasitlerle reaksiyona girerek aminoşekerler oluşturur. Bu reaksiyona, Maillard reaksiyonu veya glikozidasyon ya da glikasyon adı verilir. Genellikle, reaksiyon protein zincirinin lizin aminoasiti üzerinden bazen de triptofan veya arjinin aminoasiti üzerinden gerçekleşir. Reaksiyon sonucunda glikasyon ürünleri oluşur. Oluşan bu ürünlerin kollajen ve DNA gibi uzun ömürlü moleküller üzerinde toplanarak, yaşlanma sürecinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür. Diyabetteki damar, böbrek ve göz problemlerinin glikasyon ürünleri sebebiyle oluşabileceği düşünülmüştür^{66,67}. Maillard reaksiyonu oluşma hızı, alınan şekerin konsantrasyonu ve türüne göre değişir. Besinler içinde fruktoz alınımının, glikozdan düşük olmasına rağmen glikasyon reaksiyonlarına 10 kat daha fazla neden olduğu bildirilmiştir⁶⁸.

Sıçanlara içme suyu içinde 250 g/L fruktoz, glikoz ve sükroz verildiğinde kan glikoz düzeyinin önemli ölçüde değişmediği saptanmıştır. Fakat, glikozile hemoglobin düzeyi ve idrar içindeki lipid peroksit düzeyinin en fazla fruktoz içenlerde görüldüğü bildirilmiştir. Fruktoz içeren besinlerin pişirilme sırasında fruktozun glikasyon ürünlerine dönüşümünün hızlandığı saptanmıştır⁶⁹. Diyet içinde alınan glikasyon ürünlerinin %10'u absorbe edilir. Diyet içinde alınan bu zararlı maddelerin, hayvanlarda yaşam süresini kısalttığı bildirilmiştir⁷⁰. Diyabetli kişilerde, pişirmeye bağlı yiyecekler içinde artan glikasyon ürünlerinin, kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir⁶⁹.

Batı tarzı diyetle yüksek ölçüde bulunan fruktozun, protein ve yağlar ile birlikte pişirilmesi sonucunda daha yüksek miktarda glikasyon ürünü kaynağı olduğu bildirilmiştir⁷¹. İnsanların düşük miktarda fruktoz alması ile az miktarda alınan fruktozun ince bağırsakta glikoza dönüştüğü ve tip II diyabetli kişiler tarafından iyi bir şekilde tolere edildiği gösterilmiştir. Tip II diyabetli kişiler üzerinde yapılan bir araştırmada, 50 g glikoz, sükroz ya da fruktoz verilmesinden sonra kan insülin ve glikoz düzeyleri ve glikozürinin en az fruktozda arttığı saptanmıştır⁷². Yine diyabetli kişiler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, fruktozun sükroza göre insülin gereksiniminde daha az oynamalara neden olduğu gösterilmiştir⁷³. Fruktoz ile beslenmenin, diyabetli kişilerde glisemik kontrolü 3 ay boyunca iyi bir şekilde sağlayabildiği, postprandial kan glikoz ve insülin düzeylerinde önemli bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir. Böylece, fruktoz içeren diyetin tip II diyabetlilerde glisemik kontrolü ve insülin sensitivitesini iyileştirdiği görülmektedir. Sağlıklı kişiler üzerinde yapılan bir araştırmada, enerjinin %20'sinin fruktozdan alındığında açlık kan glikoz düzeyinin değişmediği, fakat serum total kolesterol ve LDL düzeyinin arttığı saptanmıştır⁷⁴. Sağlıklı erkekler üzerinde yapılan bir başka çalışmada enerjinin %25'ini karşılayacak şekilde günde kilogram başına 3 g fruktoz alınmasının 6 gün içinde insülin rezistansına neden olduğu gösterilmiştir⁷⁵. Benzeri bir başka çalışmada günlük 1000 kcal fruktoz alınımının bir hafta içinde sağlıklı kişilerde insülin rezistansı geliştirdiği gösterilmiştir⁷⁶.

Diyabette orta dereceli fruktoz tüketiminin glikoza göre daha emniyetli bir şeker olarak görüldüğü halde, fruktozun metabolizma üzerindeki advers etkilerinin geç dönemde sorun olması beklenmektedir. Fruktoz alımı, diyabetli kişilerde özellikle el ve ayaklarda dolaşım bozukluğuna neden olmaktadır⁶³. Doku protein glikasyonu ve oksidatif stresten dolayı el ve bacaklarda kan dolaşımını kötüleştirdiği bildirilmiştir.

Diyet içinde %62 fruktoz içeriği ile beslenen erkek sıçanların karaciğerde ve böbrekte sorbitol konsantrasyonunun arttığı, fakat dişi sıçanlarda değişmediği saptanmıştır⁷⁷. Tip II diyabetli 38 kişi üzerinde yapılan bir araştırmada, yüksek fruktoz ile beslenme sebebiyle diyabetik retinopatinin hastaların %75'inde kötüleştiği gösterilmiştir⁷⁸.

2.2.6. Fruktozun Bağırsak Fonksiyonu Üzerine Etkileri

Glikozdan farklı olarak fruktozun bağırsaktan absorpsiyon kapasitesi sınırlıdır. Fruktozun %10'luk solüsyonu verilen kişilerin bazılarında 5 g, bazılarında ise 50 g fruktozun absorbe edildiği bildirilmiştir. Absorbe olmadan kalan fruktoz, bağırsak içinde ozmotik gradiente uygun olarak bağırsak lümenine su çekerek, diyare, abdominal ağrı ve şişkinliğe neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca, bağırsakta kalan fruktozun bağırsakta bakteri üremesini arttırdığı saptanmıştır. Yüksek miktarda verilen fruktozun iyi absorbe edilememesinden dolayı, kişilerin %50'sinde bağırsak şikayetleri meydana gelmiştir⁷⁹. Fruktoz malabsorpsiyonu glikoz ile birlikte verildiğinde azalmaktadır. Sorbitol ise, fruktoz absorpsiyonunu engellemektedir. Şeftali ve elmada fruktoz içeriği glikoz içeriğinden fazla olmasına rağmen sorbitol içeriği de fazla olmasından dolayı elma ve şeftali suyunun kronik verilmesi çocuklarda diyareye neden olur.

2.2.7. Fruktozun Obezite ile İlişkisi

Günümüzde, yüksek fruktoz içeren mısır şurubu tüketimindeki artışın şişmanlık ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Son

yıllarda, fruktoz tüketimindeki artışın obezitenin yayılmasında en önemli faktör olduğu öne sürülmüştür. Yapılan bir araştırmada, 51,603 kadın izlenmiş ve yüksek şekerli içeceklerin tüketimine bağlı kilo alınımında artış olduğu saptanmıştır⁸⁰. Ortalama yaşı 11.7 olan 548 okul çocuğu üzerinde yapılan 11 aylık gözlemsel çalışmada, yüksek fruktoz şurubu içeren içeceklerle beslenen çocuklarda total enerji alımı sabit olsa bile obezitede artış olduğu saptanmıştır⁸¹. Maymunlarda yapılan bir araştırmada sükröz tüketiminin glikoza göre abdominal obeziteyi daha fazla arttırdığı ve sükrözün bu etkisinin içerisindeki fruktoza bağlı olduğu saptanmıştır⁸². Farelerde yapılan bir çalışmada ise, yüksek fruktozlu diyetin visceral yağ artışına neden olduğu bildirilmiştir⁸³.

Sağlıklı 24 kişi üzerinde yapılan eşit enerjili bir diyet uygulamasında, diyetin %17'si fruktoz olan grup ile %14'ü glikoz olan grup karşılaştırıldığında açlık ve tokluk plazma trigliserit konsantrasyonunun fruktoz alan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür. Fakat ilginç olarak kadınlarda fruktozun böyle bir etkisinin olmadığı saptanmıştır⁸⁴. Gönüllü erkekler üzerinde yapılan bir başka çalışmada, enerjinin %20'sinin fruktoz ile sağlanması durumunda plazma trigliserit düzeyinin anlamlı ölçüde arttığı saptanmıştır. Fruktozun bu etkisinin, hiperinsülinemik erkeklerde çok daha belirgin olduğu belirtilmiştir⁸⁵.

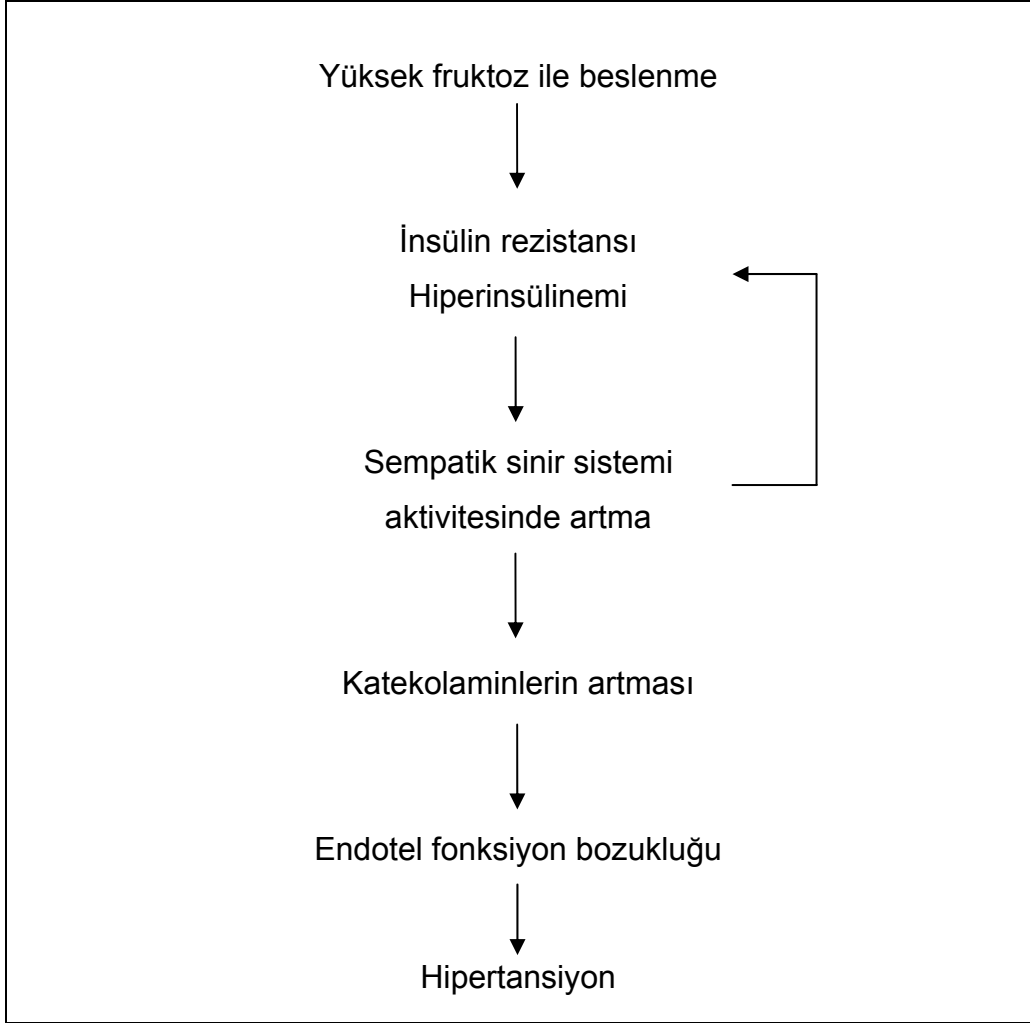
2.2.8. Fruktozun Hormonal Etkileri

Fruktozun hormonal etkileri, glikoz ile birçok yönden farklıdır. Fruktoz alınması, glikozun aksine insülin salınımında büyük bir artışa sebep olmaz, çünkü pankreas fruktoz transportu GLUT5 taşımaz⁸⁶. Fruktoz aynı zamanda insülin salgılatıcı hormon olan gastrin inhibitör peptit

salınımını uyarılmaz^{87,88}. Ayrıca, fruktozun glikozdan bir diğer farkı, fruktoz leptin (doyma hissi oluşturan hormon) uyarısı oluşturmaz^{89,90}. Deney hayvanlarının uzun süre fruktoz ile beslenmesi sonucu leptin rezistansı geliştiği ve doyma hissinin kaybolduğu saptanmıştır. Fruktoz plazma adiponektin (glikoz homeostazını sağlayan hormon) düzeyini artırır. Benzer şekilde, fruktoz ile beslenen sıçanlarda adiponektin hormonuna rezistans gelişebilir^{89,90}.

2.2.9. Fruktozun Hipertansif Etkileri

Fruktoz ile beslenen sıçanlar, metabolik sendrom ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi çözmek için sıkça kullanılan bir modeldir. Fruktoz ile beslenen sıçanlarda metabolik sendromun farklı özelliklerinden hipertansiyonun geliştiği gözlenmiştir. Huwang ve ark. ilk kez yüksek fruktoz ile beslenen hayvanlarda insülin rezistansı, hipertrigliseritemi ve hipertansiyon geliştiği saptamıştır. Çeşitli laboratuvarlarda, standart rodent diyetine fruktoz eklenmesi ile 4-8 haftalık periyotlardan sonra sistolik kan basıncının yükseldiği, fakat ortalama kan basıncının değişmediği rapor edilmiştir^{23,29}. Fruktoz ile beslenmenin etkisi konsantrasyon ve zamana bağlı olarak değişmektedir²⁴. Fruktoz ile beslenen sıçanlarda, kan basıncındaki yükselmenin 3 aylık süre içinde olduğu bildirilmiştir. Yüksek fruktoz ile beslenen sıçanlarda 4-8 haftada kilo artışı görülmemektedir^{23,29,91}.



Şekil 3. Yüksek fruktoz ile beslenen sıçanlarda hipertansiyon gelişimi⁶⁴

2.2.10. Fruktoz Tüketimi ile İnsülin Rezistansı İlişkisi

İnsülin rezistansı, insülinin hepatic glikoz oluşumunu baskılamadaki yetersizliği olarak tanımlanabilir. Fruktoz ile beslenen sıçanların karaciğerlerinden glikoz salınımı, insülin ile baskılanamamaktadır. Fruktoz ile beslenen sıçanlarda, bütün vücut hücrelerinin insülin duyarlılığında azalma gözlenir. Oral glikoz tolerans testi sonucunda görülen insülin sensitivite indeksindeki azalmalar, fruktoz ile beslenen hayvanlarda insülin rezistansı oluştuğunu göstermektedir⁹².

Bazı çalışmalarda, fruktoz beslenen sıçanlarda sürekli yüksek plazma glikoz düzeyi bildirilmiştir¹⁹. İskelet kası ve karaciğer örneklerinde yapılan araştırmalarda, insülin reseptör dansitesinin mRNA ölçümleri ile azaldığı tespit edilmiştir⁹³. Aynı zamanda post reseptör düzeyde insülin sinyal iletiminde de bazı eksiklikler olduğu saptanmıştır⁹⁴.

Fruktoz ile beslenen hayvanlar, egzersiz bandına alındıktan sonra insülin duyarlılığındaki iyileşme ile hipertansiyon oluşumu önlenmektedir⁹⁵. İnsülin sensitivitesini geliştiren ajanlar kan basıncında da düşüş oluşturur⁶⁴. Bütün bu bulgular insülin rezistansı ve hiperinsülineminin hipertansiyon gelişimine yol açabileceğini gösterir.

2.2.11. Fruktoz ile Endotel Fonksiyon Bozukluğu İlişkisi

Endotel fonksiyon bozukluğunun, insülin rezistansı ve hipertansiyon gelişiminin altında yatan temel mekanizma olduğu ileri sürülmüştür³¹. Çeşitli çalışmalarda, fruktoz ile beslenen sıçanlarda asetilkolinin endotel bağımlı gevşeme cevaplarında azalma olduğu gösterilmiştir^{30,32-34,36,96,97}. Fakat, α -reseptör cevaplılığında değişiklik olmadığı saptanmıştır. Yüksek fruktoz ile beslenmenin vazokonstriktör cevaplar üzerindeki etkisi çok açık değildir. Yüksek fruktoz ile beslenen sıçanların torasik aortasında fenilefrin ve Ang-II cevaplarının erken dönemde arttığı, geç dönemde değişmediği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, KCl, fenilfrin ve endotelin vazokonstriktör etkisinde herhangi bir fark olmadığı saptanmıştır. Sıçan kuyruk arterinde yapılan bir çalışmada, noradrenalinin vazokonstriktör etkisine duyarlılıkta bir azalma olduğu saptanmıştır. Çeşitli deneylerde vazokonstriktör ajanlara verilen

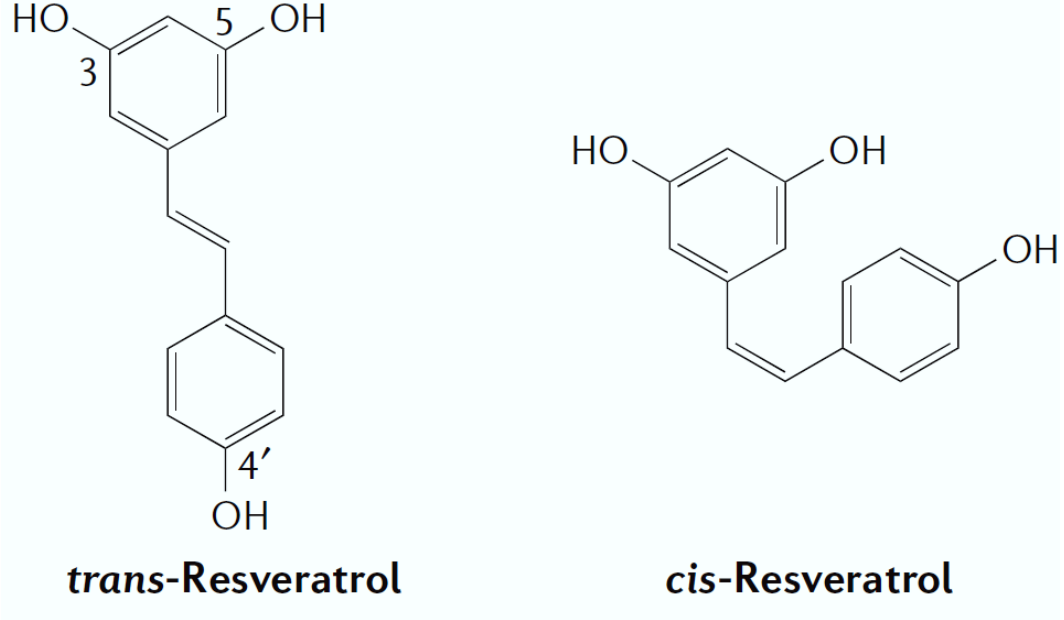
cevaplardaki farklılıkların, deneysel dizaynın ve sıçan türlerinin fruktoz ile beslenme süresinin farklı olmasından kaynaklandığı söylenebilir.

İnsülin rezistansının, endotel fonksiyon bozukluğunun nedeni mi sonucu mu olduğu net olarak bilinmemektedir. İnsülin rezistansının endotel üzerindeki doğrudan etkisi sonucu, endotel fonksiyon bozukluğu olabileceğini ileri süren bazı araştırmalar bulunmaktadır^{98,99}. Endotel fonksiyon bozukluğundan dolayı iskelet kaslarının kan akışının azalması, bu dokularda glikoz transportunun bozulmasına neden olur¹⁰⁰. Fruktoz ile beslenmenin 3. gününde hiperinsülineminin olduğu ve endotel fonksiyon bozukluğunun 18. günde saptandığı, 28. günde ise, hipertansiyon saptandığı görülmüştür³⁰. Bu tür hayvanlarda antihipertansif tedavinin endotel fonksiyon bozukluğunu düzeltmediği ve bu olayın geri dönüşsüz bir biçimde olduğu saptanmıştır¹⁰¹. Bu bulgular ışığında, endotel fonksiyon bozukluğunun insülin rezistansı sonucu olduğu söylenebilir. İnsülin rezistansı ile hipertansiyon arasındaki bağ net olarak anlaşılacakla birlikte, sempatik sinir sistemi aktivasyonu nedeniyle olduğu düşünülmektedir^{25,102,103}. Bazı araştırmalarda vazokonstriktör ajanlardan ET-1, Ang-II ve TxA₂'ye verilen cevaplılığın arttığı gözlenmiştir^{30,32,33,36,96,97}.

2.3. Resveratrol

Resveratrol (3, 5, 4'-trihidroksitilben) stilbenler olarak bilinen bir polifenolik bileşik grubuna dahil, polifenolik yapıda, fakat steroid olmayan bir bitki metabolitidir. Bu bileşimin bitkiler tarafından zedelenme, fungal saldırılara karşı veya ultraviyole radyasyona bir cevap olarak üretildiği anlaşılmıştır. Resveratrol genel olarak, üzüm, fıstık, ananas, ökaliptus ve *Polygonum cuspidatum* adlı bitkinin köklerinde bulunmaktadır¹⁰⁴.

Resveratrol, *cis* ve *trans* izomerleri olan yağda çözünebilen bir bileşiktir (Şekil 4). *Trans* izomerlerinin biyolojik aktivitelerinin *cis* izomerlerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. *Trans*-resveratrol, ultraviyole varlığında *cis*-resveratrole dönüşmektedir¹⁰⁵. Bitkilerde *cis*- ve *trans*-resveratrolün her ikisi glukozit halinde bulunabilirler. Resveratrol-3-O-beta-glukozit "piceid" olarak da adlandırılır.



Şekil 4. Resveratrolün *trans* ve *cis* izomerlerinin kimyasal yapısı

2.3.1. Resveratrolün Farmakokinetiği ve Biyoyararlanımı

Resveratrol besinler ile alındığında, gastrointestinal kanaldan iyi absorbe olur. Yapılan çalışmalarda resveratrolün bağırsaklardan emildiği ve 30 dakika içinde plazma doruk konsantrasyonuna ulaştığı gösterilmiştir¹⁰⁶. Resveratrol sistemik dolaşıma girdikten sonra karaciğerde glukuronidlere metabolize olmaktadır.

2.3.2. Resveratrolün Vazodilatör Etkisi

Resveratrolün vazodilatör aktivitesinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Deney hayvanları ve insan damarlarında yapılan

çalışmalarda, resveratrol (1-100 $\mu\text{mol/L}$) endotel bağımlı ve endotel bağımsız gevşemelere neden olmaktadır¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Resveratrolün oluşturduğu endotel bağımlı gevşeme yanıtları eNOS, endoteldeki nitrik oksit sentaz, aktivasyonuna ve süperoksit radikal süpürücü özelliğine bağlanabilir¹⁰⁹⁻¹¹².Yapılan bir çalışmada, diyabetli farelere 4 hafta boyunca ağızdan resveratrol (20 mg/kg) tedavisi verilmiştir. Diyabet sebebiyle azalan asetilkolinin vazodilatör etkisinin resveratrol tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir.

İnsan umbilikal ven endotel hücre kültürlerinde kırmızı şarabın polifenolleri içinde, *trans* resveratrolün eNOS protein ekspresyonunu en çok uyarıcı bileşik olduğu gösterilmiřtir¹¹³. Yapılan bir çalışmada endotelli sıçan aortasında resveratrolün noradrenalin ve fenilefrinin oluşturduğu kasılmaları azalttığı gösterilmiştir. Noradrenalin ve fenilefrinin ile kastırılan aortalarda resveratrol, 10^{-5} M üzerindeki dozlarda kasılmaları anlamlı şekilde düşürmüşür. Fakat L-NNA (1 μM) inkübasyonu ile resveratrolün bu vazodilatör ekisinin ortadan kalktığı saptanmıřtır¹⁰⁷.

Resveratrolün vazodilatör etkisini inceleyen bir çalışmada, insanlardan alınan safen ven ve internal meme arterlerinde 70 μM resveratrolün endotel aktivitesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Resveratrolün bu dozda, insan safen veninde ve internal meme arterinde anlamlı bir şekilde gevşeme sağladığı görülmüştür. Aynı şekilde uygulanan resveratrolün endoteli kazanmış damarlar üzerine etkisi ve nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NOARG'ın preinkübasyonu sonrası etkisi incelenmiştir. Resveratrolün sağladığı gevşemenin, internal meme arterinde tümüyle, safen vende ise kısmen ortadan kalktığı saptanmıştır. İndometazin (10^{-5} M) inkübasyonu ise hem internal meme arterinde hem de safen vende resveratrolün oluşturduğu gevşemeleri değiştirmemiştir. Resveratrolün

