

## اثر ملاتونین بر شاخص‌های چاقی و تغییرات متابولیک ناشی از رژیم غذایی با فروکتوز بالا در موش صحرایی نر

\*لاله سالاری لک: کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه بیولوژی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران. (نویسنده مسئول) salarilak@gmail.com  
دکتروحید نجاتی: استادیار بافت شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران. v.nejati@urmia.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۹۱/۳/۲۷

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۱/۲۹

### چکیده

**زمینه و هدف:** چاقی و بیماری‌های متابولیکی در نتیجه تغییر روش زندگی و شیوه تغذیه در حال افزایش است. هدف این مطالعه بررسی اثرات ملاتونین (N-استیل ۵-متوکسی تریپتامین) بر میزان گلوکز، انسولین، شاخص مقاومت به انسولین، اسید اوریک، افزایش وزن و بافت شناسی کبد و کلیه در موش تغذیه شده با فروکتوز (Fructose) است.

**روش کار:** در این مطالعه تجربی ۲۴ موش صحرایی نر در سه گروه تقسیم شدند: گروه اول: کنترل، غذا و آب معمولی دریافت کردند. گروه دوم: فروکتوزی، غذا + محلول ۱۰٪ فروکتوز دریافت کردند. گروه سوم: ملاتونین، غذا + محلول ۱۰٪ فروکتوز + تزریق روزانه ۱۰ mg/kg ملاتونین داخل صفاقی. در پایان ۸ هفته غلظت گلوکز، انسولین و اسیداوریک در پلاسما و میزان افزایش وزن موش‌ها اندازه‌گیری و شاخص مقاومت به انسولین محاسبه گردید. بافت‌های کبد و کلیه با رنگ آمیزی هماتوگزین و ائوزین Hematoxylin and Eosin توسط میکروسکوپ نوری مطالعه گردید. نتایج با نرم‌افزار SPSS تحلیل و مقادیر با (p < ۰/۰۵) معنی دار ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** در گروه فروکتوزی میزان افزایش وزن در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار است. دریافت ملاتونین توانست از افزایش وزن در گروه سوم جلوگیری کند (p < ۰/۰۵). شاخص مقاومت به انسولین (HOMA= Homeostasis Model Assessment) در گروه‌ها تفاوت معنی‌داری ندارد. دریافت ملاتونین باعث افزایش میزان گلوکز در گروه سوم شده است (p < ۰/۰۰۵). غلظت اسید اوریک در گروه‌ها تفاوت معنی‌دار نشان نمی‌دهد. مطالعه بافت کبد تجمع چربی در واکوئل (Vacuole) را نشان می‌دهد. در بافت کلیه تغییری مشاهده نمی‌شود.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند ملاتونین می‌تواند به عنوان تنظیم کننده وزن بدن عمل کرده و از تجمع چربی در بافت کبد جلوگیری کند.

**کلیدواژه‌ها:** فروکتوز، ملاتونین، گلوکز، مقاومت به انسولین، موش صحرایی.

### مقدمه

مطالعات نشان می‌دهند که بالا رفتن مصرف کربوهیدرات‌ها به ویژه قندهای تصفیه شده ای که فروکتوز بالایی دارند، می‌تواند حداقل یکی از عوامل بسیار مهم دخیل در ایجاد سندرم مقاومت به انسولین باشند (۱).

به علاوه، مطالعه بر روی حیوانات نشان داده است که مصرف رژیم‌های غذایی خاص با فروکتوز بالا منجر به اختلالات متابولیکی در حیوان شده که نتیجه آن افزایش وزن، بالا رفتن چربی، افزایش فشارخون و اسید اوریک بوده است. مصرف فروکتوز در سطح جهان رو به افزایش است. در حدود ۹٪ از کل انرژی دریافتی روزانه از فروکتوز تامین می‌شود. یک سوم از این فروکتوز از میوه‌ها، سبزیجات، عسل و منابع طبیعی دیگر و دو سوم

بقیه از نوشیدنی‌ها، شربت‌ها، نوشیدنی‌های حاوی قطعات میوه، شیرین کننده‌های مورد استفاده در محصولات قنادی و نانوبی، مربا‌ها، ژله‌ها و ... تامین می‌شود (۲).

فروکتوز تنها قندی است که باعث افزایش سنتز اسید اوریک می‌شود و این به علت اثر ثانویه فسفریله شدن (Phosphorylation) فروکتوز توسط فروکتوکیناز (Fructokinase) است که با استفاده از ATP (Adenosine TriPhosphate) به عنوان دهنده گروه فسفات باعث تخلیه کبد از ATP شده و با تولید AMP (MonoPhosphate) و با تحریک مسیر گزانتین و هیپوگزانتین موجب تجزیه نوکلئوتیدها و تولید اسید اوریک می‌شود (۳). ورود مقادیر عظیم فروکتوز به کبد که ارگان اصلی متابولیسم

حتی در سطح داخل سلولی (میتوکندری، سیتوزول، هسته) فعالیت می کند. همچنین به علت کوچک بودن مولکول و غیر سمی بودن به عنوان یک آنتی اکسیدان وسیع الطیف شناخته شده است (۱۲). قبلا اثرات ملاتونین بر روی لیپیدهای پلازما و تغییرات فیزیولوژیکی و متابولیکی ناشی از چاقی در رژیم های پر چرب بررسی شده است (۱۳). ملاتونین توانسته است باعث بهبود آسیب اکسیداتیو، التهاب، پروتئینوری و آسیب کلیوی در موش صحرایی شود (۱۴). گزارش شده است که استفاده از این ماده می تواند از افزایش وزن ناشی از رژیم غذایی پر کالری در موش صحرایی نژاد Sprague Dawley جلوگیری کند (۱۵). به دلیل سهم عمده فروکتوز در رژیم غذایی، اثرات متابولیک گسترده آن و افزایش توجه به استفاده از ملاتونین، مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات ملاتونین بر برخی تغییرات متابولیکی احتمالی ناشی از مصرف فروکتوز با دوز ۱۰٪ به مدت ۸ هفته در موش صحرایی طراحی شده است.

### روش بررسی

در این مطالعه تجربی، ۲۴ عدد موش صحرایی نر از نژاد wistar (۶ هفته ای) که از خانه حیوانات گروه زیست شناسی دانشکده علوم دریافت شده بودند، به صورت تصادفی در سه گروه مجزا تقسیم بندی و در قفس های استاندارد در شرایط دمایی ۲۵ درجه سانتی گراد، ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آسان به آب و غذا نگهداری شدند. کلیه مراحل این مطالعه با رعایت اصول اخلاق در پژوهش انجام شده است. گروه ها به این ترتیب تقسیم شدند:

۱- گروه کنترل (C)، آب و غذای معمولی (پلت Pellet) دریافت کردند.

۲- گروه فروکتوزی (F)، غذای معمولی + محلول ۱۰٪ فروکتوز (مرک=Merck) در آب آشامیدنی که به صورت روزانه و تازه تهیه می شد، دریافت کردند.

۳- گروه ملاتونین (M)، غذا + محلول فروکتوز ۱۰٪ در آب آشامیدنی + تزریق روزانه ملاتونین

کننده (Metabolize) فروکتوز می باشد، باعث تغییر در مسیرهای متابولیک شده و منجر به افزایش لیپوژنز (Lipogenesis) (از نو) در کبد، تولید و تجمع تری گلیسرید در کبد و مقاومت به انسولین می شود. مقاومت به انسولین ناشی از فروکتوز به طور معمول با افزایش غلظت تری گلیسرید و کاهش غلظت لیپو پروتئین با چگالی بالا همراه است (۴).

کبد اولین و مهم ترین ارگان متابولیزه کننده فروکتوز است، از این رو بررسی اثرات مصرف فروکتوز بر روی بافت کبد، مهم است.

یکی از موارد مشاهده شده در بافت کبد حیوانات تحت تیمار با رژیم فروکتوزی تجمع چربی در سلول های کبدی (IHCL= Intra Hepato Cellular Lipids) است که معمولا با ایجاد مقاومت به انسولین در کبد همراه است (۵).

کلیه اندام دیگری است که معمولا در مطالعات از نظر میزان و نحوه آسیب و عملکرد مورد توجه قرار می گیرد. در رژیم های با مقادیر فروکتوز بالا افزایش فشار گلوومرولیو آسیب آن، ضخیم شدن و هیالینه (Hyaline) شدن دیواره آرتریول های قشر کلیه، فیروز و آتروفی (Atrophy) گزارش شده است. همچنین بیان شده است که افزایش استرس اکسیداتیو در دراز مدت، مسئول آسیب کلیوی ناشی از رژیم با مقادیر فروکتوز بالاست. گزارش هایی در زمینه ارتباط بین سطوح افزایش یافته اسید اوریک و آسیب کلیوی وجود دارد (۶-۱۰).

امروزه استفاده از روش های نوین پیشگیری و درمان در اختلالات متابولیکی و چاقی مورد توجه قرار گرفته است. یکی از این موارد ملاتونین است. ملاتونین از اسید آمینه تریپتوفان Tryptophan در غده پینه آل مهره داران سنتز و به مایع مغزی- نخاعی ترشح می شود (۱۱).

ملاتونین به علت دارا بودن ساختمان حلقوی غنی از الکترون قابلیت حذف مستقیم رادیکال های آزاد را دارد. همچنین با داشتن رزیدیوهای (N Residue) - استیل و O - متیل در ساختمان خود یک مولکول دوگانه دوست است و به همین خاطر دارای قابلیت عبور از کلیه غشاهای زیستی است و

احتمال کمتر از (۰/۰۵) بین گروه‌های آزمایشی از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده است، نتایج حاصل از این بررسی نشان می‌دهد که غلظت گلوکز پلازما در گروه دریافت‌کننده فروکتوز، در مقایسه با گروه کنترل تغییرات معنی‌داری نشان نمی‌دهد ولی دریافت ملاتونین توانسته است باعث افزایش در قند خون گروه سوم در مقایسه با گروه کنترل شود ( $p < 0/05$ ). غلظت انسولین و شاخص مقاومت به انسولین در گروه‌های آزمایشی تفاوت معنی‌داری ندارد.

در جدول ۲ نتایج مربوط به افزایش وزن و غلظت اسید اوریک در گروه‌های آزمایشی نشان داده شده است. غلظت اسید اوریک در اثر مصرف فروکتوز افزایش نیافت. در گروه دریافت‌کننده ملاتونین نیز تفاوتی در غلظت اسید اوریک در مقایسه با گروه‌های دیگر مشاهده نشد، ولی میزان اضافه وزن در گروه دریافت‌کننده فروکتوز در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری دارد و دریافت ملاتونین در گروه سوم توانسته است مانع از افزایش وزن شود ( $p < 0/05$ ).

جدول ۱: تاثیر محلول فروکتوز ۱۰٪ و تیمار با ملاتونین بر روی انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین HOMA

HOMA	انسولین ( $\mu\text{IU/ml}$ )	گلوکز (میلی گرم/دسی لیتر)	کنترل
$0/31 \pm 0/14$	$0/128 \pm 0/52$	$92/57 \pm 10/72$	کنترل
$0/38 \pm 0/12$	$0/144 \pm 0/50$	$92/00 \pm 8/1$	فروکتوزی
$0/38 \pm 0/19$	$0/128 \pm 0/44$	$140/0 \pm 28/24$	ملاتونین

جدول ۲: تاثیر محلول فروکتوز ۱۰٪ و تیمار با ملاتونین بر روی میزان افزایش وزن بدن و غلظت اسید اوریک

افزایش وزن بدن (g)	کنترل	فروکتوزی	ملاتونین
$26/55 \pm 9/9$	$26/55 \pm 9/9$	$65/27 \pm 10/5$	$29/25 \pm 15/8$
اسید اوریک (میلی گرم /دسی لیتر)	$2/3 \pm 0/41$	$1/8 \pm 0/27$	$1/8 \pm 0/45$

نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده است.

\* معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل ( $p < 0/05$ ).

× معنی‌دار در مقایسه با گروه فروکتوزی. مصرف محلول فروکتوز ۱۰٪ به مدت ۸ هفته

باعث افزایش وزن در گروه دوم در مقایسه با کنترل شده است

(۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

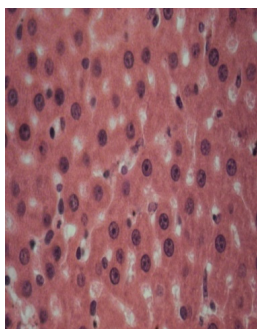
ملاتونین (ساخت شرکت Sigma آمریکا) در سالین حاوی اتانل خالص (ساخت شرکت مرک آلمان) حل می‌شد، به طوری که غلظت نهایی اتانل در محلول ملاتونین کمتر از ۱٪ بود و محلول آماده شده دور از نور و حرارت نگهداری شد (۱۶). حیوانات گروه کنترل و فروکتوزی نیز به صورت روزانه و داخل صفاقی سالین حاوی ۱٪ اتانل دریافت می‌کردند. وزن حیوانات هر هفته دوبار اندازه‌گیری و میانگین یادداشت می‌شد. در پایان مدت ۸ هفته تیمار، پس از ۱۲ ساعت گرسنگی حیوانات با اتر بی‌هوش شده و پس از خون‌گیری از بطن چپ، نمونه‌های خون در لوله‌های آغشته به هیپارین ریخته شد و پس از جداسازی، پلازما جهت اندازه‌گیری غلظت گلوکز و اسید اوریک با استفاده از دستگاه اتوانالایزر و بکارگیری کیت‌های تجاری مرسوم استفاده شد. میزان انسولین با بکارگیری روش ایمونواسی کمولومینسانس (CLIA) Immunoassay Chemiluminescence و بر اساس پرتکل کیت (LIASON Dia sorin (insulin310360)، با محدوده اندازه‌گیری در محدوده ۰/۲ - ۵۰۰ (میکرو واحد بر میلی لیتر) تعیین شد (۱۷).

شاخص مقاومت به انسولین از طریق فرمول زیر محاسبه شد. شاخص مقاومت به انسولین عبارت است از (۱۸):

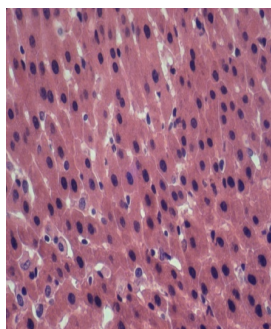
$$[\text{insulin}(\mu\text{U/ml}) \times \text{glucose}(\text{mmol/l}) / 22.5]$$

بافت‌های کبد و کلیه پس از جداسازی و تثبیت در فرمالین ۱۰٪ و گذراندن مراحل آب‌گیری، شفاف‌سازی، آغشتگی، قالب‌گیری و برش با میکروتوم با استفاده از رنگ آمیزی هماتوگزین و وائوزین و توسط میکروسکوپ نوری مطالعه شد. تصاویر میکروسکوپی با استفاده از دوربین دیجیتالی تهیه شد.

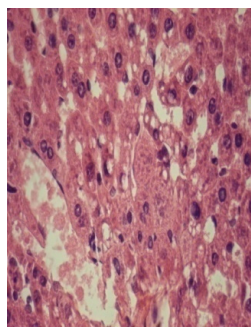
داده‌های حاصل به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شد. تحلیل داده‌ها با آنالیز واریانس یک طرفه و متعاقب آن TUKEY با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۵ انجام گرفت. اختلاف با



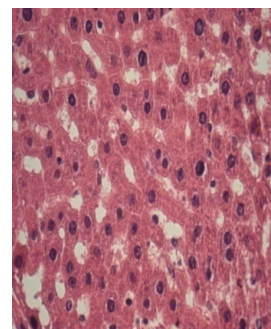
شکل ۱-د. کبد گروه فروکتوز + ملاتونین



شکل ۱-ج. کبد گروه فروکتوزی (تعدادزیادی از هسته ها به صورت سیاه و متراکم دیده می شوند).

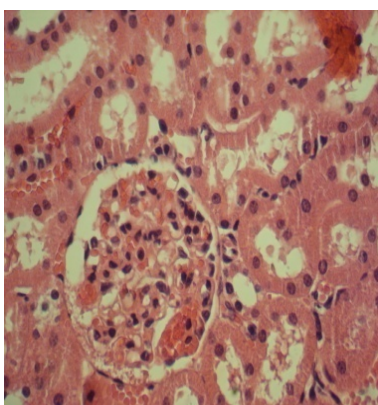


شکل ۱-ب. کبد گروه فروکتوزی

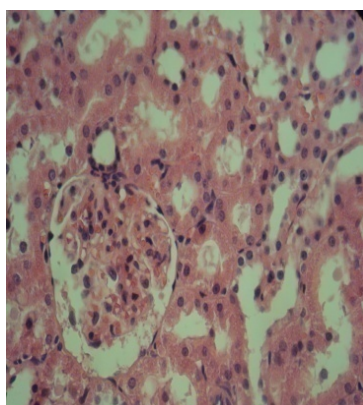


شکل ۱-الف. کبد گروه کنترل

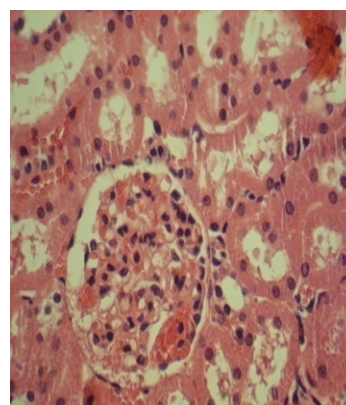
شکل ۱. بافت کبد (بررسی تغییرات بافت کبد در اثر مصرف فروکتوز و فروکتوز + ملاتونین) در کبد گروه دریافت کننده فروکتوز (شکل ۱-ب) تجمع ذرات چربی به صورت واکوئل های ریز مشاهده می شود (فلش سیاه رنگ). همچنین در شکل (۱-ج) تعدادزیادی از به صورت سیاه و متراکم دیده می شوند



شکل ۲-ج. بافت کلیه در گروه دریافت کننده فروکتوز + ملاتونین.



شکل ۲-ب. بافت کلیه در گروه فروکتوزی. ضایعه ای مشاهده نمی شود.



شکل ۲-الف. بافت کلیه در گروه کنترل (رنگ آمیزی هماتوکزیلین و ائوزین. بزرگمایی ۴۰)

شکل ۲. بررسی بافت کلیه در گروه فروکتوز و فروکتوز + ملاتونین در بافت کلیه در اثر مصرف فروکتوز تغییری مشاهده نشد. همچنین در بافت کلیه گروه ملاتونین نیز تغییری وجود ندارد.

نکروزه، وجود سلول های آماسی، فیروزو آتروفی بررسی شد. در گروه دوم، مصرف فروکتوز به مدت ۸ هفته تغییری در فاکتورهای مورد بررسی ایجاد نکرده است. گروه دریافت کننده ملاتونین نیز از این نظر بررسی شد و تفاوتی بین آن ها و گروه کنترل سالم مشاهده نشد.

### بحث و نتیجه گیری

در گزارشی آمده است که مصرف فروکتوز باعث افزایش در مقادیر گلوکز، انسولین پلاسما و به دنبال آن افزایش در شاخص مقاومت به انسولین گردیده است. مقاومت به انسولین در مدل تغذیه شده با فروکتوز، با مقدار کم اکسیداسیون گلوکز ناشی از انسولین رابطه دارد و عملکرد آبشاری

در شکل ۱ نتایج مربوط به بررسی بافت کبدی نشان می دهد که در گروه فروکتوزی تجمع چربی در هپاتوسیت ها (Hepatocyte) به صورت هپاتواستازوسیس (Hepatosteatosis) در برخی نقاط بافت وجود دارد. هسته تعدادی از سلول ها به صورت نقاط سیاه و متراکم دیده می شوند. در حالی که در گروه سوم که علاوه بر فروکتوز، ملاتونین نیز دریافت کرده بودند، تجمع چربی در داخل هپاتوسیت ها و مرگ سلولی اصلا دیده نمی شود. سلول ها سالم و هسته آن ها در حال تکثیر (مانند گروه کنترل) مشاهده می شود. در بررسی بافت کلیه، شمای کلی بافت از نظر ضخامت شریانچه ها و آتریول های اوران و وابران، شکل و ساختار شبکه گلومرولی، وجود سلول های

می‌باشند. این روند احتمالاً توسط ویژگی منحصر به فرد فروکتوز در افزایش اسید اوریک میانجی‌گری می‌شود و همچنین توضیح می‌دهد که چونندگان به علت وجود آنزیم اوریکاز (Uricase) که اسید اوریک را به آلانتوئین تجزیه می‌کند، نسبت به بقیه حیوانات در مقابل فروکتوز مقاومت بیشتری دارند (۲۵). اگر چه تیمار با فروکتوز در این مطالعه باعث افزایش اسید اوریک نشده است، ولی چنانچه این فرضیه که افزایش اسید اوریک ناشی از دریافت فروکتوز در اپیدمی بیماری‌های قلبی عروقی و آسیب کلیوی نقش دارد، درست باشد: از دو نظر قابل اهمیت و بررسی می‌باشد. اول اینکه با استفاده از داروهای مهارکننده یا کاهنده تولید اسید اوریک می‌توان ریسک بیماری‌های قلبی-عروقی و کلیوی را کاهش داد، دوم اینکه با استفاده از رژیم‌های مناسب و روش‌های پیش‌گیری، از بالا رفتن میزان اسید اوریک خون جلوگیری کرد.

در این تحقیق مصرف محلول فروکتوز ۱۰٪ به مدت ۸ هفته باعث افزایش وزن در گروه فروکتوزی به میزان ۳۸/۶۲ گرم بیشتر از گروه کنترل شده است. در گروه ملاتونین افزایش وزن در حدود ۲۵/۲۹ گرم بوده است که ۳۶/۰۶ گرم کمتر از گروه فروکتوزی بوده است. بنابراین مصرف فروکتوز روند افزایش وزن در گروه فروکتوزی را در مقایسه با گروه کنترل افزایش داده ولی تیمار با ملاتونین در گروه سوم این افزایش وزن را کنترل کرده است. این نتایج مطابق با یافته‌های پیشین است که روند افزایش وزن ناشی از رژیم پرچرب در موش‌های Sprague Dawley توسط تیمار با ملاتونین، کاهش یافته بود (۱۵). همچنین گزارش شده است که تجویز روزانه ملاتونین در موش‌های میانسال باعث بازگرداندن میزان چربی احشایی به حد موش‌های نابالغ شده است (۲۶). اثر ملاتونین بر روی دریافت و مصرف انرژی و میزان متابولیسم در گونه‌های مختلف و با توجه به تغییرات فصلی متفاوت است. مکانیسم دقیق عمل ملاتونین هنوز شناخته نشده است ولی اثر مستقیم ملاتونین بر روی چربی قهوه‌ای و اثر غیر مستقیم آن از طریق اعصاب سمپاتیک مورد بحث است (۲۷-۲۹).

انسولین را بعد از اتصال به گیرنده تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱۹). در این مطالعه مصرف فروکتوز با غلظت ۱۰٪ به مدت ۸ هفته تغییری در میزان غلظت گلوکز و انسولین در گروه فروکتوزی ایجاد نکرد. احتمالاً این مغایرت در نتایج می‌تواند مربوط به میزان مصرف فروکتوز و مدت زمان مصرف آن باشد. در دیگری نشان داده شده است که اگر چه در میزان انسولین سرم در حیوانات فروکتوزی تفاوتی مشاهده نشده است (مانند نتایج این مطالعه) ولی در آزمایش تحمل انسولین این حیوانات، کاهش در میزان ناپدید شدن گلوکز در ۱۵ دقیقه نشانگر کاهش حساسیت به انسولین در بافت‌ها است. مقاومت به انسولین در این مدل احتمالاً در نتیجه عدم تعادل در جذب گلوکز توسط تحریک انسولین، پاسخ انسولینی بافت‌ها و تغییرات در متابولیسم کبدی گلوکز می‌باشد، به علاوه دریافت ملاتونین در گروه سوم موجب اندکی افزایش در گلوکز پلاسما در این گروه شده است که با نتایج پژوهش هویوس مطابقت دارد (۲۰ و ۲۱). افزایش سطح گلوکز در پاسخ به ترشح شبانه ملاتونین در انسان مشاهده شده است. تجویز ملاتونین به میزان ۱ میلی‌گرم باعث کاهش تحمل به گلوکز و حساسیت به انسولین در زنان بعد از یائسگی گردیده است و از آنجایی که مکانیسم اثر ملاتونین بر روی گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین ناشناخته است، مطالعات بیشتر می‌تواند راه‌گشا باشد (۲۲ و ۲۳).

گزارش شده است که سطوح افزایش یافته اسید اوریک می‌تواند پیش‌آهنگ افزایش فشار خون و آسیب کلیوی باشد (۲۴). در مطالعات نشان داده شده است که داروهای کاهنده اسید اوریک (مانند آلوپورینول و بنز برومارون) باعث جلوگیری از وقوع سندرم متابولیک ناشی از فروکتوز می‌شوند و بنابراین احتمال اینکه اسید اوریک نقش بیماری‌زایی در ایجاد سندرم متابولیک داشته باشد، افزایش می‌یابد (۲۵). جانسون بیان کرد که دریافت قند به ویژه فروکتوز اثر مهمی در اپیدمی بیماری‌های قلبی-کلیوی دارد و می‌تواند توضیح دهد که چرا برخی جوامع از جمله آمریکایی‌های آفریقایی تبار مستعد ابتلا به این بیماری‌ها

فروکتوزی در این مطالعه با عدم افزایش غلظت اسید اوریک خون (درمدت ۸ هفته) و همچنین افزایش نیافتن استرس اکسیداتیو در بافت کلیه در ارتباط است (۳۰). ملاتونین و متابولیت های آن، خاصیت آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی قوی دارند و از آنجایی که افزایش تولید رادیکال های آزاد و تولید فاکتورهای التهابی در پیش برد روند بیماری های کلیه نقش اساسی دارند، لذا استفاده از ملاتونین در این موارد می تواند مورد توجه قرار گیرد. در مطالعه دیگری، تجویز ملاتونین توانسته است آسیب اکسیداتیو، التهاب، پروتئینوری (Proteinuria) و روند پیشرفت آسیب کلیوی ناشی از برداشتن قسمتی (۲/۳) از بافت کلیه را بهبود بخشد که به دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی و ضد التهابی ملاتونین است (۱۴). در گروه تحت تیمار با ملاتونین، بافت کلیه از نظر ساختاری و بافت شناسی با گروه کنترل و فروکتوزی تفاوتی ندارد.

با توجه به اثرات مثبت ملاتونین در جلوگیری از تجمع چربی در بافت کبد حیوانات تغذیه شده با فروکتوز و جلوگیری از روند افزایش وزن در این گروه و با توجه به لزوم شناخت مکانیسم عمل ملاتونین، مطالعات بیشتر ضروری می نماید.

### تقدیر و تشکر

این مقاله بخشی از پایان نامه خانم لاله سالاری لک در مقطع کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی جانوری به راهنمایی آقای دکتر رضا حیدری و مشاوره آقای دکتر وحید نجاتی در سال ۱۳۸۹ و کد می باشد که با حمایت دانشگاه ارومیه اجرا شده است.

### منابع

1. Basciano H, Federico L, Adeli KH. Fructose, insulin resistanc and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism*. 2005; 2(5):163-7.
2. Bantle JP, Raatz SK, Thomas W. Effect of dietary fructose on plasma on lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutri* 2000; 72:1128-34.
3. Nakagawa T, Hu H, zharikov S. A causal role

بنابراین با توجه به نتایج این مطالعه و مطابقت آن با نتایج تحقیقات قبلی می توان ملاتونین را در فرآیند کاهش وزن مورد توجه و مطالعه بیشتری قرار داد.

در این پژوهش تجمع چربی در واکوئل های سلول های کبدی مشاهده شده است. علی رغم افزایش در غلظت تری گلیسرید و کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالادر پلاسما در اثر مصرف فروکتوز که قبلا گزارش شده است، میزان تجمع لیپید در هیپاتوسیت ها شدید نیست و شاید بتوان آن را با عدم افزایش در شاخص مقاومت به انسولین در گروه فروکتوزی مرتبط دانست (۳۰). همچنین وجود سلول های نکروزه و هسته های پیگنوزه در سلول می تواند با افزایش سطح استرس اکسیداتیو در بافت کبد مرتبط باشد (۳۰). این نتایج با مطالعات پیشین مطابقت دارد (۳۱). همچنین تجمع ذرات چربی در بافت کبد در مطالعه جرجنز مشاهده شده است (۳۲).

در بافت کبدی گروه مصرف کننده فروکتوز، در ساختار لوبولی و فضای پورت (Porta) تغییری مشاهده نشده است. در گروه تیمار شده با ملاتونین تجمع ذرات چربی در واکوئل ها، نکروزه شدن و مرگ هسته سلول ها دیده نمی شود، هسته ها سالم و در حال تقسیم هستند و با در نظر گرفتن کاهش میزان تولید محصولات ناشی از پراکسیداسیون لیپیدها در کبد گروه در یافت کننده ملاتونین در مقایسه با گروه فروکتوزی، می توان پیشنهاد کرد که ملاتونین توانسته از تجمع چربی و آسیب کبدی ناشی از دریافت فروکتوز جلوگیری کند (۳۰).

در این مطالعه، ضخامت شریانچه ها و آرتریول های (Arteriole) آوران و وایران، شکل و ساختار شبکه گلمرولی، وجود سلول های نکروزه، وجود سلول های آماسی، فیبروز آتروفی در بافت کلیه بررسی شد. در گروه دوم، مصرف فروکتوز به مدت ۸ هفته تغییری در فاکتورهای مورد بررسی در مقایسه با گروه کنترل ایجاد نکرده است. اگر نقش مقادیر افزایش یافته اسید اوریک در پیش برد روند آسیب های کلیوی را بپذیریم، می توان گفت که عدم تاثیر پذیری بافت کلیه از رژیم

- individuals. *Arq Gastroentrol.* 2010 Jun; 46(2):165-9.
19. A T A Nandhini , V Thirunavukkarasu , M K Ravichandran , C V Anuradha .Effect of taurine on biomarkers of oxidative stress in tissue of fructose-fed insulin-resistance rats . *Shngapore Med J* 2005; 46 (2):82.
  20. Bezerra R, Ueno M A high-fructose diet induces insulin resistance but not blood pressure changes in normotensive rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2001; 34:1155-1160.
  21. Hoyos M, Guerrero JM, Perez- Cano R, Oliván J. Serum cholesterol and lipid peroxidation are decreased by melatonin in diet -induced hypercholesterolemic rat. *J Pineal Res.* 2000; 25(3):150-50.
  22. Cagnacci Angelo, Arangino Serenella, Rienzi Antoinette. Influence of melatonin administration on glucose tolerance and insulin sensitivity of postmenopausal women. *Clinical Endocrinology.* 2001; 54:339-346.
  23. Yegin Zeynep A, Mutluay R, Elbeg S, Resul K. The impact of melatonin on glucose homeostasis. *Turkish journal of endocrinology and metabolism.* 2009; 13:52-5.
  24. Fox I. H, John D, Debruyne S. Hyperinsulinemia and hypertriglyceridemia; metabolic basis for the association. *Metabolism.* 1985;34:741-746.
  25. Richard JJ, Mark SS, Sautin Y. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome , diabetes ,kidney disease ,and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutri.* 2007;86:899-906 .
  26. Dennis D. Rasmussen, Brian M. Boldet, Charles W. Wilkinson. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and insulin to youthful levels. *Endocrinology.* 1999; 140( 2 ): 1009 -1012)
  27. Prunet-Marcassus B, Ambid L, Vigueri-Bascands N. Evidence for a direct effect of melatonin on mitochondrial genome expression of Siberian hamster brown adipocytes. *J Pineal Res.* 2001; 30:108-115.
  28. McElory JF, Mason PW, Hamilton JM. Effects of diet and photoperiod on NE turnover and GDP binding in Sibrian hamster brown adipose tissue. *Am Jphysio.* 1986; 250:R383-R388.
  29. Yangstrom TG, Bartnes TJ. Catecholaminergic Innervations of white adipose tissue in Sibrain hamster. *Am J Physio.* 1995; 268:R744-R751.
  30. Salarilak L, Heydari R, Nejati V. Asare melatonin dar jologiri az taghier profile charbiha ve tolid MDA dar baft. *IJEM* 2011 13(4):406-411. [Persian].
  31. Ackerman Z, Mor Oron H, Grozovski M, Talma R. Fructose induced fatty liver disease, for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physio.* 2006; 290:625-631.
  4. Hollenbeck CB. Dietary fructose effects on lipoprotein metabolism and risk for coronary artery disease. *Am j clin nutria.* 1993; 58(suppl):800s.
  5. Le KA, Faeh D, Stettler R. A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans .*Am J Clin Nutri* 2006; 84:1374-9.
  6. Bagby SP. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:2775-279.
  7. Knight SF, Imig JD. Obesity, insulin resistance, and renal function. *Microcirculation.* 2007; 14:349-362.
  8. Sarafids PA, Ruilope LM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications. *Am J nephrol.* 2006; 26:232-244.
  9. Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and renal diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: S 145-S147.
  10. Wisse BE .The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:2792-2800.
  11. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Che Soc.* 1958; 80:2587.
  12. Allegra M, Reiter RJ, Tan DX. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. *J Pineal Res.* 2003; 34:1-10.
  13. Hussein MR, Ahmed OG, Hassan AF, Ahmed MA. Intake of melatonin is associated with amelioration of physiological changes, both metabolic and morphological pathologies associated with obesity. *Int J Exp Pathol.* 2007 feb;88(1):19-29
  14. Yasmir Q, Atilio F, Freddy R. Melatonin ameliorates oxidative stress, inflammation, proteinuria, and progression of renal damage in rats with renal mass reduction. *Am J physio Renal* 2008; 294:F336-F344.
  15. Benedicte Prunet-Marcassus, Mathieu Desbazeille. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity. *Endocrinology.* 2003; 144 (12):5347-5352.
  16. Guzman-Maldonado H, Paredes-Lopez O. Amylolytic enzymes and products derived from starch. *Crit Rev Food Sci Nutri.* 1995;35:373-403.
  17. Mobasseri M, Bahrami A, Zargami N, Aliasgarzadeh A. Effect of Total Extract of *Urtica Dioica* on Insulin and C-Peptide Secretion From Rat (RIN5F) Pancreatic  $\beta$  Cells and Utilization by Human Muscle Cells. *IJEM* 2009; 11 (6) March 20:721-727. [Persian]
  18. Salgado AL, Carvalho L, Oliviera AC. Insulin resistance index in the differential of patient with non-alcoholic fatty liver disease and healthy

Hepatic effect of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *J Hypertention*. 2005; 45:1012-1018.

32. Jurgene H, Wilturd H, Tamara R. Consuming Fructose-sweetened Beverages increases body adiposity in mice. *Obesity Res*. 2005; 13 (7) July 1145-1156.



## Melatonin and its effect on obesity and metabolic factors in fructose fed rats

\*Laleh Salarilak, Msc of Physiology, Department of Biology, Urmia University, Urmia, Iran. (\*Corresponding author). salarilak@gmail.com

Vahid Nejati, PhD. Assistant Professor of Histology, Department of Biology, Urmia University, Urmia, Iran. v.nejati@urmia.ac.ir

### Abstract

**Background:** The Obesity and metabolic diseases appears to have emerged largely and epidemically because of changes in our diet and life style. The aim of this study was to investigate the effects of melatonin on plasma glucose, uric acid, insulin, HOMA, body weight gain and Liver and kidney histology in fructose fed rats.

**Methods:** In this experimental study, 24 male Wistar rats were used. Animals were divided in three groups containing 8 rats each: \*Control that received normal chow and tap water. \*\* Fructose, that received chow +10% fructose solutions in drinking water. \*\*\* Melatonin, that received chow +10% fructose solution+ daily injection of 10 mg/kg (BW) melatonin (IP=Intraperitoneal). Melatonin was dissolved in absolute ethanol and diluted with saline. After 8 weeks at the end of treatment plasma concentrations of glucose, uric acid, insulin and body weight gain were measured and insulin resistance index was calculated. Then the experimental data were significantly analyzed.

**Results:** Fructose fed rats showed significant higher level of body weight in compared with control rats but melatonin treatment prevented from this increase. Insulin resistance index did not changed significantly. Uric acid concentration did not change in groups, but melatonin administration increased plasma glucose level. Fructose fed rats had Hepato Cellular Lipids, compared with control and melatonin groups. Kidney tissue did not change in groups.

**Conclusion:** These results suggest that melatonin may act as a regulator of body weight and may prevent lipid accumulation in liver tissue.

**Keywords:** Fructose, Melatonin, Glucose, Insulin resistance, Rat.