



Review Article

A Review of the Role of Fructose in the Development of Metabolic Diseases: From Diabetes to Cancer

Tahereh Kalantari^{1,2*}, PhD; Fatemeh Nasri¹, PhD; Sedigheh Sharifzadeh^{1,2}, PhD

¹Division of Hematology and Blood Bank, Department of Medical Laboratory Sciences, School of Paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

²Diagnostic Laboratory Science and Technology Research Center, School of Paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Article Information

Article History:

Received: April 15, 2025

Accepted: July 20, 2025

*Corresponding Author:

Tahereh Kalantari, PhD;
Division of Hematology and Blood
Bank, Department of Medical
Laboratory Sciences, School of
Paramedical Sciences, Shiraz
University of Medical Sciences,
Shiraz, Iran

Email: taherehk@yahoo.com
kalantari_t@sums.ac.ir

Abstract

Excessive dietary fructose intake is strongly associated with an increased prevalence of metabolic disorders, including obesity, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, autoimmune conditions, and various cancers. The global rise in metabolic disorders, notably in Iran, underscores the growing burden of these diseases. This review was conducted through an extensive search in databases and motor search engines, such as Google Scholar, PubMed, Science Direct, and Research Gate, using keywords pertinent to the subject, including fructose, metabolic diseases, high-fructose corn syrup, zonulin, and microbiome, from 1979 to 2025. Recent studies indicated that low-dose fructose is primarily metabolized in the small intestine, whereas excessive consumption leads to the overflow of fructose into the liver for metabolism. A high-fructose diet can increase intestinal permeability and circulating endotoxins by elevating zonulin levels, which disrupts tight junction proteins in the intestinal epithelium and alters gut microbiota composition. These alterations, driven by increased bacterial endotoxins and subsequent inflammation in the liver and peripheral tissues, can suppress insulin signaling, leading to insulin resistance and the development of diverse metabolic disorders. Elevated levels of zonulin is also significantly correlated with metabolic disease pathogenesis. Therefore, minimizing the consumption of fructose-sweetened beverages and foods is a crucial lifestyle factor for the prevention of metabolic diseases.

Keywords: Fructose, Metabolic diseases, High-fructose corn syrup, Zonulin, Microbiota

Please cite this article as:

Kalantari T, Nasri F, Sharifzadeh S. A Review of the Role of Fructose in the Development of Metabolic Diseases: From Diabetes to Cancer. *Sadra Med. Sci. J.* 2025; 13(4): 899-911. doi: 10.30476/SMSJ.2025.106508.1621.



مقاله مروری

یک مطالعه مروری روی تأثیر فروکتوز در بروز بیماری‌های متابولیک: از دیابت تا سرطان

طاهره کلاتری^{۱*}، فاطمه نصری^۱، صدیقه شریف زاده^۲

^۱بخش هماتولوژی و بانک خون، گروه علوم آزمایشگاهی پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۲مرکز تحقیقات علوم و فناوری آزمایشگاهی تشخیصی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

چکیده

مصرف بیش از حد فروکتوز در رژیم غذایی انسان ارتباط مهمی با افزایش بیماری‌های متابولیک از قبیل چاقی، دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی، بیماری‌های خود ایمنی و انواع سرطان‌ها دارد. شیوع اختلالات متابولیک در جهان و از جمله ایران نشان‌دهنده افزایش رو به رشد این بیماری‌ها است. این مقاله مروری با استفاده از جستجوی جامع در پایگاه‌های اطلاعاتی گوگل اسکالر، پایمد، ساینس دایرکت، ریسرچ گیت و کلمات کلیدی کلمات کلیدی فروکتوز، بیماری‌های متابولیک، شربت ذرت با فروکتوز بالا، زنولین و میکروبیوم در بازه زمانی ۱۹۷۹ تا ۲۰۲۵ نگاشته شده است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که فروکتوز با دوز پایین عمده‌تاً در روده کوچک متابولیزه می‌شود، درحالی‌که مصرف بیش از حد فروکتوز، فروکتوز اضافی را از روده خارج و آن را در کبد متابولیزه می‌نماید. رژیم غذایی سرشار از فروکتوز می‌تواند با تأثیر روی زنولین و از بین رفتن پروتئین‌های اتصال محکم در بافت روده کوچک و تغییر ترکیب میکروبی روده، موجب افزایش نفوذپذیری روده و اندوتوکسین گردش خون گردد. این تغییرات با افزایش اندوتوکسین باکتریایی و ایجاد التهاب در کبد و بافت‌های هدف با سرکوب مسیر سیگنالینگ انسولین می‌تواند منجر به مقاومت به انسولین و بروز بیماری‌های متابولیک مختلف گردد. همچنین، افزایش زنولین با بروز بیماری‌های متابولیک ارتباط معناداری نشان می‌دهد؛ بنابراین، به حداقل رساندن مصرف نوشیدنی‌ها و غذاهای شیرین شده با فروکتوز، فاکتوری کلیدی در سبک زندگی سالم و پیشگیری از بیماری‌های متابولیک است.

کلمات کلیدی: فروکتوز، بیماری‌های متابولیک، شربت ذرت با فروکتوز بالا، زنولین، میکروبیوتا

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۱/۲۶

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۱۶

نویسنده مسئول:

طاهره کلاتری،

گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم

پزشکی شیراز، شیراز، ایران

پست الکترونیکی: taherehk@yahoo.com

kalantari@sums.ac.ir

لطفاً این مقاله را به این صورت استناد کنید:

کلاتری ط، نصری ف، شریف زاده ص. یک مطالعه مروری روی تأثیر فروکتوز در بروز بیماری‌های متابولیک: از دیابت تا سرطان. مجله علوم پزشکی صدرا. دوره ۱۳، شماره ۴، پاییز و زمستان ۱۴۰۴، ۸۹۹-۹۱۱.

در مقایسه با گلوکز، فسفریلاسیون سریع‌تر دارد و مستقیماً به پیش‌سازهای لیپوژنیک^{۱۵} تبدیل می‌شود. مصرف بلندمدت مقادیر بالای فروکتوز با افزایش ذخیره چربی کبدی و مقاومت به انسولین مرتبط است. از پیامدهای پاتولوژیک^{۱۶} مصرف زیاد فروکتوز، تبدیل بیش‌ازحد آن به تری‌گلیسرید است که عامل اصلی ایجاد کبد چرب غیرالکلی است (۳، ۴) در ارتباط با نحوه متابولیسم فروکتوز در بدن انسان، نگرانی محققان و پژوهشگران در ارتباط با این نکته که مصرف بیش از حد مواد و نوشیدنی‌های قندی امکان دارد در ایجاد چاقی و دیابت نقش داشته باشد، حتی مربوط به یک قرن گذشته نیست بلکه به هزاره اول قبل از میلاد برمی‌گردد (۵، ۶)؛ اما تحولات و پیشرفت‌هایی که در حدود پنجاه سال گذشته در محصولات صنعتی ایجاد گردید، منجر به استفاده از شربت HFCS^{۱۷} گردید. در واقع، شکر به دو صورت ساکارز طبیعی و نوع صنعتی یعنی شربت HFCS وجود دارد که به نوشیدنی‌های SSB^{۱۸} و محصولات غذایی^{۱۹} اضافه می‌شوند. در حقیقت، شربت HFCS به علت ارزان قیمت بودن و داشتن شیرینی بالاتر بیشتر از ساکارز در نوشیدنی‌ها و محصولات غذایی استفاده می‌گردد. قابل ذکر است HFCS 55^{۲۰} رایج‌ترین فرمولاسیون افزوده‌شده به نوشیدنی‌ها است که از ۵۵ درصد فروکتوز و ۴۵ درصد گلوکز تشکیل شده است (۷). از طرف دیگر استفاده زیاد از محصول صنعتی شربت HFCS در نوشیدنی‌های شیرین شده با شکر موجب گردیده است که تقریباً ۷ درصد از کالری روزانه (۸) و نزدیک به ۵۰ درصد از قندهای اضافه‌شده در رژیم غذایی به نام این نوشیدنی‌های SSB رقم بخورد (۹). در واقع، SSBها شامل نوشابه‌های گازدار^{۲۱}، نوشیدنی‌های میوه‌ای^{۲۲} و نوشیدنی‌های ورزشی^{۲۳} هستند (۵). اگرچه روند مصرف SSB در سال‌های اخیر کاهش یافته است، اما هنوز تقریباً ۶۶ درصد از جوانان ایالات متحده حداقل یک SSB در روز مصرف می‌کنند (۶) سایر محصولات قندی معمول شامل آب‌نبات و انواع کیک و دسرها، بسته به سن افراد تقریباً ۴ تا ۹ درصد انرژی دریافتی روزانه را تشکیل می‌دهند (۲، ۴). مطالعات نشان داده‌اند که مصرف بالای فروکتوز به‌عنوان یک عامل مهم در ایجاد بیماری‌های متابولیک مدرن مانند فشار خون

اساس شبکه غذایی روی زمین بر تبدیل دی‌اکسیدکربن به قندها از طریق فتوسنتز استوار است و از آنجاکه گیاهان، پایه و اساس زنجیره غذایی هستند، گیاهخواران و همه‌چیزخواران برای استفاده از ساکارز^۱ جهت برطرف نمودن نیازهای انرژی خود سازگاری یافته‌اند. قند غالب در سیستم گردش گیاهان ساکارز، معروف به قند شکر، است که یک دی‌ساکارید^۲ از گلوکز و فروکتوز تشکیل شده است، درحالی‌که قند اصلی در سیستم گردش انسان و پستانداران گلوکز است. میزان فروکتوز موجود در گردش این موجودات در مقایسه با گلوکز ناچیز است. در واقع، تفاوت در متابولیسم گلوکز و فروکتوز در پستانداران منجر به تفاوت‌های مشخص در سطوح گردش خون آن‌ها می‌گردد. بدین‌صورت که غلظت طبیعی گلوکز ناشتا در خون محیطی در مقابل فروکتوز در همین شرایط به ترتیب حدود ۵ میلی‌مولار^۴ و ۰/۰۲ میلی‌مولار در گردش خون است (۱، ۲) گلوکز یک سوخت اولیه مولد انرژی برای اکثر بافت‌ها و انواع سلول‌های بدن است. در مقابل، جزء فروکتوز موجود در ساکارز مصرفی، به سرعت توسط روده‌ها و کبد گرفته و برای اهداف تولید انرژی کاتابولیزه می‌شود یا به گلوکز و شکل ذخیره پلیمری آن یعنی گلیکوژن تبدیل می‌گردد، یا با تبدیل به اسیدهای چرب به‌عنوان تری‌گلیسرید ذخیره می‌شود. فروکتوز عمدتاً در کبد متابولیزه می‌شود و برخلاف گلوکز، مستقل از انسولین^۵ از روده جذب می‌گردد. پس از ورود به کبد، آنزیم فروکتوکیناز^۶ آن را به فروکتوز-۱-فسفات^۷ فسفریله^۸ می‌کند و پس از آن توسط آلدولاز^۹ B به دی‌هیدروکسی استون فسفات^{۱۰} و گلیسرآلدئید^{۱۱} شکسته می‌شود. این متابولیت‌ها از یک طرف می‌توانند وارد مسیر گلیکولیز/گلوکونئوژنز^{۱۲} شوند و به گلوکز تبدیل گردند و از طرف دیگر از طریق تشکیل پیش‌سازهای لیپوژنیک^{۱۳} مانند استیل‌کوآ^{۱۴} به تری‌گلیسرید تبدیل شوند. همچنین به میزان کم می‌توانند به گلیکوژن تبدیل گردند. فروکتوز

1. Saccharose
2. Disaccharide
3. Glucose and fructose
4. Millimolar
5. Insulin
6. Fructokinase enzyme
7. Fructose 1-phosphate
8. Phosphorylated
9. Aldolase B
10. Dihydroxyacetone phosphate
11. Glyceraldehyde
12. Gluconeogenesis/ glycolysis
13. Lipogenic
14. Acetyl-CoA

15. Precursors of lipogenesis

16. Pathological consequences

17. High Fructose Corn Syrup

18. SSB: sugar-sweetened beverages

19. Food products

20. High Fructose Corn Syrup – 55 percent

21. Sodas

22. Fruit-flavored drinks

23. Sport drinks

متابولیک مانند دیابت نوع دو^{۳۲}، چاقی^{۳۳}، بیماری‌های قلبی عروقی^{۳۴}، ریوی^{۳۵} و کلیوی^{۳۶}، بیماری‌های محور میکروبیوتا-روده-مغز^{۳۷} (پارکینسون^{۳۸}، آلزایمر^{۳۹}، افسردگی^{۴۰}، اوتیسم^{۴۱} و تومورهای مغزی^{۴۲})، بیماری‌های خود ایمنی (به طور خاص دیابت نوع یک و بیماری روماتیسم مفصلی) و سرطان‌ها صورت گرفت. معیارهای خروج از این مطالعه، مواردی بودند که موضوع آن‌ها علت بروز بیماری‌های متابولیک وابسته به مصرف فروکتوز بود.

ملاحظات اخلاقی

این طرح تحقیقی با رعایت نکات اخلاقی و اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز با کد اخلاق IR.SUMS.REC.1404.533 انجام شده است.

یافته‌ها

فروکتوز و بروز بیماری‌های متابولیک مدرن
فروکتوز شیرین‌ترین قند طبیعی است که در بسیاری از میوه‌ها و عسل وجود دارد و در فرهنگ لاتین نیز به قند میوه تعریف شده است. محققان برای مدت‌زمان طولانی از بابت تأثیر دو مونوساکارید^{۴۳} فروکتوز و گلوکز بر سلامتی بشر به یافته مشخصی دست نیافته بودند تا اینکه در اکثر مطالعات اخیر به نقش مضرت و پرخطرتر فروکتوز در مقایسه با گلوکز پی برده‌اند. با توجه به اینکه هر دو قند هگزوز^{۴۴}، فرمول شیمیایی یکسان C₆H₁₂O₆ دارند، درک این موضوع کمی پیچیده می‌شود (۱۳)؛ اما در واقع کمی دقت در ساختار این دو هگزوز نشان می‌دهد که چیزی که این دو مونوساکاریدها را از یکدیگر متمایز می‌کند، موقعیت و جای‌گیری اتم‌های آن‌ها است. به همین دلیل این دو مولکول‌های مونوساکاریدی با یکدیگر ایزومر^{۴۵} هستند. همچنین، فروکتوز توسط آنزیم فروکتوکیناز^{۴۶}، که به‌عنوان کتوهگزوکیناز^{۴۷} نیز شناخته می‌شود، سریع‌تر و به‌صورت مستمر کاتالیز می‌گردد، درحالی‌که گلوکز

بالا، دیابت نوع ۲ و بیماری کبد چرب غیر الکلی، بیماری‌های قلبی، خود ایمنی و سرطان‌ها مورد بحث قرار گرفته است (۱۰-۱۲). علی‌رغم تحقیقات گسترده، این سؤال که چگونه مصرف بالای فروکتوز در رژیم غذایی با سلامت انسان تداخل دارد، هنوز به طور کامل پاسخ داده نشده است. همچنین یافته‌های احتمالی، قادر به ارائه مکانیسم‌های بیماری‌زای مرتبط با فروکتوز هستند که می‌تواند در ایجاد و توسعه روش‌های تشخیصی، پیشگیرانه و درمانی جدید مورد استفاده قرار گیرد. به همین منظور، در این مطالعه با بررسی جامع مطالعات مرتبط انجام شده، ارتباط مصرف بالای فروکتوز بر شیوع بیماری‌های مختلف با توجه به مکانیسم‌های متابولیک احتمالی در بروز آن‌ها، بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

در این مقاله مروری با استفاده از جستجوی جامع در پایگاه‌های اطلاعاتی گوگل اسکالر^{۲۴}، پابمد^{۲۵}، ساینس دایرکت^{۲۶}، ریسرچ گیت^{۲۷} و کلمات کلیدی مربوط و کلمات کلیدی فروکتوز، بیماری‌های متابولیک، شربت ذرت با فروکتوز بالا^{۲۸}، زنولین^{۲۹} و میکروبیوم^{۳۰} تأثیر فروکتوز مصرفی با دوز بالا و شربت ذرت با فروکتوز بالا را از یک طرف روی تغییر در ترکیب میکروبی میکروبیوم روده و از طرف دیگر بر پروتئین تنظیم‌گر زنولین و ایجاد روده نشت‌دار^{۳۱}، بررسی شد و نهایتاً بروز مقاومت به انسولین کبدی و دیگر بیماری‌های متابولیک در بازه زمانی سال‌های ۱۹۷۹ تا ۲۰۲۵ مورد مطالعه قرار گرفت. انتخاب این مقالات بر اساس لغات کلیدی ذکر شده و بیماری‌هایی که یکی از علل مهم بروز آن‌ها اختلالات متابولیک با مصرف فروکتوز بالا است که طیف وسیعی از بیماری‌ها را شامل می‌شوند، من جمله، دیابت نوع ۲ تا بیماری‌های خودایمنی و سرطان، صورت گرفت.

معیارهای ورود و خروج

معیارهای ورود به این مطالعه مروری، انتخاب مقالات بر اساس کلمات کلیدی فروکتوز، بیماری‌های متابولیک، شربت ذرت با فروکتوز بالا، زنولین و میکروبیوم بود. همچنین این مطالعه روی بیماری‌های با منشأ یا اختلالات

32. Type 2 diabetes

33. Obesity

34. Cardiovascular diseases

35. Respiratory diseases

36. Renal diseases

37. Disorders of gut-brain- microbiota

38. Parkinson's

39. Alzheimer's

40. Depression

41. Autism

42. Brain tumors

43. Monosaccharide

44. Hexose

45. Isomer

46. Fructokinase

47. Ketohexokinase

24. Google Scholar

25. PubMed

26. ScienceDirect

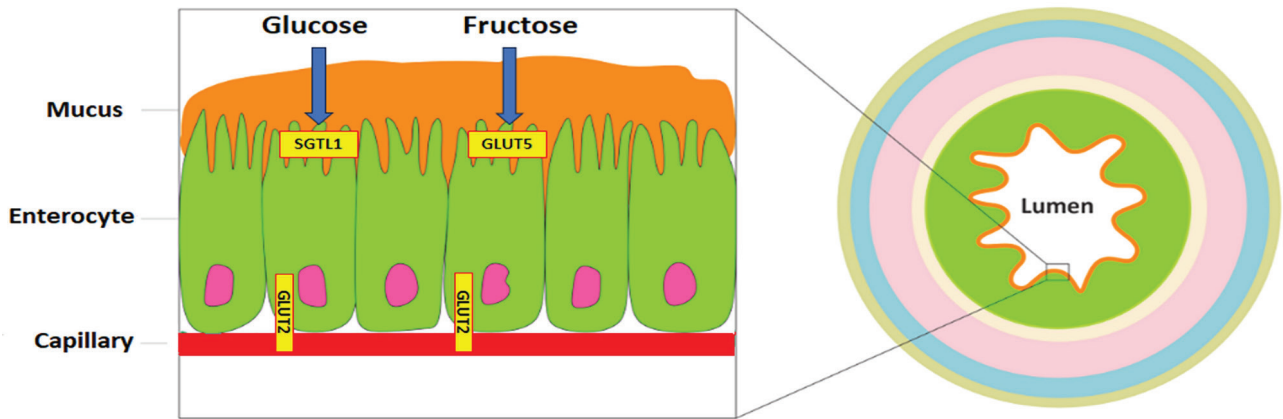
27. ResearchGate

28. HFCS: High Fructose Corn Syrup

29. zonulin

30. Microbiome

31. Leaky gut



شکل ۱. شماتیکی از سلول‌های انتروسیت (اپیتلیوم ساده) روده کوچک به همراه انتقال‌دهنده‌های فروکتوز و گلوکز

را به این موضوع جلب نموده است (۱۶). اخیراً یک مطالعه آینده‌نگر نشان داده است که مصرف‌کنندگان هر روزه SSB، در طی ۶ سال، ۲۹ درصد افزایش بیشتری در حجم بافت چربی احشایی در مقایسه با عدم مصرف‌کنندگان داشته‌اند (۱۷). چندین بررسی اخیر نیز اثرات فیزیولوژیکی فروکتوز یا شربت HFCS^{۵۱} را در پاتوفیزیولوژی بیماری مورد بحث قرار می‌دهد (۱۸).

ازدیاد مصرف فروکتوز: ارتباط با محور روده کوچک - کبدی

هنگامی که فروکتوز به صورت ساکارز مصرف می‌شود، قبل از جذب بایستی به فروکتوز و گلوکز تبدیل گردد. در این حالت، فروکتوز وارد انتروسیت‌ها^{۵۲} می‌شود و سپس از طریق انتقال‌دهنده‌های خاص به جریان خون پورتال^{۵۳} منتقل می‌شود (شکل ۱). اپیتلیوم روده کوچک^{۵۴} تقریباً به طور کامل از سلول‌های انتروسیت تشکیل شده است که سطح آپیکال^{۵۵} این سلول‌ها به سمت لومن یا همان مجرای توخالی روده است، درحالی که سطح پایه یا قاعده این سلول‌ها در مجاورت بافت زیرین قرار دارد. سلول اپیتلیال در سطح آپیکال به صورت تخصصی شکل گرفته است، یعنی جهت افزایش سطح جذب مواد مغذی به صورت میکروویلی‌ها^{۵۶} یا پرزهایی چین و تاخورده در می‌آید. (۱۹) لایه متراکمی از جنس گلیکوکالیکس بنام موکوس سطح آپیکال انتروسیت‌ها را می‌پوشاند که به احتمال زیاد برای عبور باکتری‌ها مشکل ایجاد خواهند کرد، درحالی که محصولات غذایی نیمه هضم شده راحت‌تر عبور می‌کنند (۲۰). (شکل ۱) مقطعی از سلول‌های اپیتلیوم پوشاننده روده کوچک به همراه

توسط دو آنزیم فسفوفروکتوکیناز^{۴۸} و گلوکوکیناز^{۴۹} کاتابولیزه می‌گردد که فعالیت آنزیم گلوکوکیناز وابسته به فیدبک منفی مهاری و وابسته به اثر تنظیمی انسولین است (۱۴).

در حال حاضر ما شاهد شیوع بیماری‌های متابولیک از جمله چاقی، دیابت، بیماری‌های قلبی و بیماری‌های متابولیک مرتبط مانند بیماری کبد چرب غیر الکلی هستیم. در یک مطالعه نشان داده شد با اینکه ارتباطی بین برخی از معیارهای قرار گرفتن در معرض استفاده از قند در رژیم غذایی با عوامل خطر متابولیک قلبی دیده نمی‌شود، اما مصرف مداوم و بیشتر SSB با شاخص‌های خطر قلبی متابولیک بالاتر مرتبط است (۷). در همین راستا، چندین مطالعه متآنالیز گسترده ارتباط بین افزایش مصرف SSB را با افزایش وزن بدن نشان می‌دهند و اکثریت این افزایش وزن نیز احتمالاً به دلیل افزایش انرژی کل دریافتی است (۵، ۸). SSB ها با افزایش چاقی احشایی دیده شده‌اند و بخش عمده‌ای از افزایش وزن و افزایش خطر قلبی متابولیک و افزایش فشار خون را به این نوشیدنی‌های شیرین شده نسبت می‌دهند (۱۵). اخیراً ثابت شده است که شاخص چربی احشایی یا VAI^{۵۰} که شاخصی از توزیع و عملکرد چربی است به طور غیرمستقیم خطر قلبی متابولیک را بیان می‌کند. در واقع، افزایش چاقی احشایی یک عامل خطر اصلی برای بروز بیماری‌های متابولیک قلبی هستند. علاوه بر این، VAI به عنوان یک ابزار مفید برای تشخیص زودهنگام یک وضعیت خطر متابولیک قلبی قبل از تبدیل شدن به یک سندرم متابولیک آشکار پیشنهاد شده است. در همین راستا، استفاده بیش از حد مجاز مواد قندی، با انفجاری در شیوع بیماری‌های متابولیک خصوصاً بیماری‌های متابولیک قلبی مرتبط است که توجه بهداشت عمومی

51. High Fructose Corn Syrup

52. Enterocytes

53. Portal vein

54. Small intestine

55. Apical

56. Microvilli

48. Phosphofructokinase

49. Glucokinase

50. Visceral Fat Index

گردیده و فروکتوز اضافی به کبد می‌رسد (۲۴). در واقع بیشتر فروکتوز جذب‌شده از روده، از طریق ورید باب کبدی با انتقال از طریق GLUT2 به کبد می‌رسد و در نتیجه وارد متابولیسم کربوهیدرات می‌شود و در لیپوژنز دنوو شرکت می‌کند. از طرف دیگر، بخش جذب نشده فروکتوز و همچنین متابولیت‌های به وجود آمده از فروکتوز، مانند اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، گلوکز و اسیدهای آلی، با تأثیر منفی بر میکروبیوتای روده یا میکروب‌های مفید روده موجب کاهش سطح SCFA و تغییر در ترکیب میکروبیوتا که عمدتاً در نسبت فیرمیکوت‌ها/باکتریئیدها^{۶۵} صورت می‌گیرد (۲۵).

مشاهدات کنونی نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده و متابولیت‌های تولیدشده از فروکتوز، می‌توانند با شروع یک پاسخ التهابی باعث ایجاد مقاومت به انسولین در چاقی و دیابت نوع ۲ شوند. در سال ۲۰۰۰، وانگ^{۶۶} و همکاران پروتئینی را از روده انسان جدا نمودند که آن را زنونین نامگذاری کردند (۲۶)، مطالعات مختلف نشان داده‌اند که مصرف زیاد و طولانی‌مدت فروکتوز ممکن است با تأثیر روی پروتئین زنونین موجب از بین رفتن پروتئین‌های اتصال محکم در بافت روده کوچک شود و ایجاد حالت روده نشستی نماید. این تغییرات به افزایش جابجایی الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن مانند اندوتوکسین باکتریایی^{۶۷} یا لیپوپلی ساکارید باکتریال^{۶۸} و القای آبشارهای سیگنالینگ^{۶۹} وابسته در کبد و همچنین سایر بافت‌ها مرتبط است. نتایج این مطالعات، ارزیابی اثرات فروکتوز بر عملکرد سد روده و تأثیر آن بر ایجاد اختلالات سلامتی با تمرکز ویژه بر کبد است (۲۷). در توصیف این مطلب باید گفت که مصرف بیش از حد فروکتوز می‌تواند منجر به چندین اختلال گردد: یک اختلال تغییر در ترکیب میکروبیوتای روده است که به آن دیسبیوز^{۷۰} می‌گویند که این تغییر با ایجاد التهاب منجر به اختلال در عملکرد سدی روده می‌گردد. در این حالت، در واقع با ایجاد التهاب و در نتیجه با از بین رفتن پروتئین‌های اتصال محکم بافت روده ورود عوامل پاتوژن که بنام الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن معروف هستند، افزایش می‌یابد. زمانی که PAMP^{۷۱}ها مانند LPS^{۷۲} به داخل ورید باب و متعاقباً به ناحیه کبدی وارد می‌شوند، با اتصال به گیرنده لیپوپلی

موکوس سطح آن را نشان می‌دهد که GLUT5^{۵۷} و SGLT1^{۵۸} در سطح آپیکال انتروسیست‌ها به ترتیب در انتقال فروکتوز و گلوکز به داخل انتروسیست‌ها نقش دارند و غالباً GLUT2^{۵۹} در سطح قاعده جانبی در انتقال هر دو مونوساکارید^{۶۰} به داخل جریان خون نقش دارد. جذب و انتقال فروکتوز مواد غذایی توسط انتقال‌دهنده‌های گلوکز واقع در غشای انتروسیست انجام می‌شود. فروکتوز عمدتاً توسط GLUT5 که در سمت آپیکال غشاء قرار دارد به داخل انتروسیست جذب می‌شود درحالی‌که گلوکز توسط انتقال‌دهنده SGLT1 در سطح آپیکال انتروسیست‌ها به داخل انتروسیست‌ها وارد می‌گردد و GLUT2 در سطح قاعده جانبی در انتقال هر دو مونوساکارید به داخل جریان خون نقش دارد (شکل ۱) (۲۱). GLUT5 بیشتر در روده کوچک، کلیه، مغز، بافت چربی، بیضه‌ها، ماهیچه و کبد بیان می‌شود، درحالی‌که GLUT2 در روده، کبد، پانکراس و کلیه وجود دارد. GLUT5 فقط فروکتوز را انتقال می‌دهد، درحالی‌که GLUT2 هم گلوکز، فروکتوز و گالاکتوز^{۶۱} را منتقل می‌کند (۲۲). مطالعات نشان داده‌اند که جذب فروکتوز در حالتی که همراه با گلوکز است، یعنی به دو صورت ساکارز یا HFCS، نسبت به جذب فروکتوز مونوساکارید به‌صورت خالص، بیشتر صورت می‌گیرد (۲۳). در زمان جذب فروکتوز از روده، بخشی از فروکتوز جذب‌شده به متابولیت‌های دیگر مانند گلوکز و اسیدهای آلی تبدیل می‌شوند. پس از ورود فروکتوز به داخل سیتوزول^{۶۲} انتروسیست‌ها، بیشتر فروکتوز مستقیماً به گردش خون پورتال منتقل می‌شود که در آنجا در متابولیسم کربوهیدرات‌ها و لیپوژنز دنوو^{۶۳} شرکت می‌کند.

در حالت کلی پذیرفته شده است که محل اصلی متابولیسم فروکتوز کبد است. با این حال، در یک مطالعه که توسط جانگ^{۶۴} و همکاران انجام گرفت با ردیابی ایزوتوپ نشان داده شد که بخشی از فروکتوز غذایی در روده کوچک متابولیزه می‌شود (۲۴). درواقع مصرف فروکتوز با دوز پایین (کمتر از ۰/۵ گرم / کیلوگرم)، تقریباً ۹۰ درصد آن در روده باریک فسفریله و عمدتاً به گلوکز و اسیدهای آلی متابولیزه می‌شود؛ بنابراین بخش ناچیزی از متابولیزه نشده آن (حدود ۱۰ درصد) به‌صورت فروکتوز وارد گردش خون پورتال کبدی می‌گردد؛ اما در زمانی که میزان فروکتوز مصرفی زیاد باشد (۱ گرم / کیلوگرم)، ظرفیت متابولیسم فروکتوز روده‌ای بیشتر

65. Bacteroidetes / Firmicutes

66. Wang

67. Endotoxin bacterial

68. Bacterial lipopolysaccharide

69. Signaling cascades

70. Dysbiosis

71. Pathogen-associated molecular patterns

72. Lipopolysaccharide

57. Glucose Transporter 5

58. Sodium/glucose cotransporter 1

59. Glucose transporter 2

60. Monosaccharide

61. Galactose

62. Cytosol

63. De novo lipogenesis

64. Jang

محکم روده‌ای و ایجاد بیماری‌های مختلف التهابی نشان داده است که قند فروکتوز یکی از موارد مهم در ایجاد اختلالات سد روده‌ای است:

• **چاقی و دیابت نوع ۲:** چندین مطالعه نشان داده‌اند که سطح سرمی زنولین در افراد چاق نسبت به افراد غیر چاق افزایش می‌یابد (۳۱). در این مطالعات ارتباط بین کل باکتری و سطح زنولین سرم نشان داده شده است. در حقیقت، تغییر میکروبیوتای روده با افزایش سطح سرمی زنولین و متعاقباً نفوذپذیری غیرطبیعی روده با اندوتوکسین مواجه شده که در نهایت با ایجاد التهاب منجر به چاقی گردیده است. در حالت مذکور، دیسبیوز می‌تواند منجر به افزایش سطح اندوتوکسین‌ها، مانند لیپوپلی‌ساکاریدها (LPS)، شود که اجزای باکتریایی هستند که می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را تحریک کرده و به سد روده آسیب برسانند. همچنین، بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که نسبت باکتری‌های فیرومیکوت^{۷۶} به باکترئوئید^{۷۷} در بیماری‌هایی مانند چاقی، دیابت نوع ۲، تصلب شرایین و NAFLD افزایش یافته است (۲۲، ۳۲). در یک مطالعه نشان داده شده است که چاقی و مصرف زیاد فروکتوز به پوست، به طور عمده به بافت همبند پوست و بافت چربی زیر جلدی آن، آسیب می‌رساند. همچنین، این نگرانی وجود دارد که فروکتوز به‌عنوان یک عامل مهم در شیوع رو به رشد چاقی در سراسر جهان باشد (۳۳). مطالعات اخیر نشان می‌دهند که مصرف زیاد شربت HFCS، عمدتاً به شکل نوشابه، عامل اصلی ایجاد کبد چرب، لیپوزن، التهاب و ایجاد مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک به ویژه در حیوانات مبتلا به اضافه وزن و چاقی می‌شود (۳۴-۳۶).

• **انواع سرطان‌ها:** محققان همچنین نشان داده‌اند که تغییر میکروبیوتای روده افزایش سطح سرمی زنولین که متعاقب نفوذپذیری غیرطبیعی روده به اندوتوکسین و در نهایت ایجاد التهاب، رخ می‌دهد، با در انواع سرطان‌ها مرتبط است (۳۲). مطالعات نشان داده‌اند که فروکتوز غذایی مستقیماً توسط تومورها مصرف نمی‌شود، بلکه در کبد به لیپید^{۷۸} تبدیل می‌شود. این لیپیدها جذب سلول‌های سرطانی پوست، پستان و دهانه رحم شده و با تسهیل ساخت غشای سلولی جدید، رشد تومور را ۲۰-۳۰ درصد تسریع می‌کنند. همچنین محققان نشان دادند که با مهار آنزیم کبدی KHK توانستند رشد تومور را در موش‌ها مهار کنند.

ساکارید و القای آبشارهای سیگنالی‌نگ به ایجاد مقاومت به انسولین کبدی کمک کند (۲۸). به نظر می‌رسد که فروکتوز با ایجاد التهاب در بافت‌های هدف، به سرکوب مسیر سیگنالی‌نگ انسولین می‌انجامد که به‌صورت مقاومت به انسولین نمود می‌کند. علاوه بر این، متابولیسم فروکتوز ممکن است از طریق مکانیسم‌هایی که هنوز مشخص نشده‌اند، مستقیماً با افزایش تولید اکسید نیتریک^{۷۳} نیز منجر به آزاد شدن پروتئین‌های با اتصال محکم می‌شود. استفاده از برخی از پروبیوتیک‌ها دیده شده است که از طریق مکانیسم‌های ناشناخته ایجاد اختلال در عملکرد سد روده‌ای ناشی از فروکتوز را کاهش می‌دهند (۲۷).

تخمیر فروکتوز اضافی و جذب نشده توسط میکروبیوتای روده باعث تجمع محصولات گازی می‌شود که دیواره روده را گسترش می‌دهد. بر این اساس، بیان شده است که فروکتوز جذب نشده با کشیدن مایع به داخل مجرای روده و همچنین تشکیل ترکیبات گازی منجر به درد شکمی، نفخ، اسهال و سایر علائم گوارشی می‌شود. شیوع سوء جذب فروکتوز در کودکان تازه راه افتاده، در مقایسه با بزرگسالان احتمالاً به دلیل بیان کم انتقال‌دهنده فروکتوز روده‌ای یا همان GLUT5 ده‌ای است (۲۹).

همچنین، اتصالات محکم روده‌ای شیب‌هایی را برای جذب و انتقال بهینه مواد غذایی ایجاد می‌کنند و تعادل بین تولرانس و ایجاد واکنش‌های ایمنولوژیک در برابر آنتی‌ژن‌های بیگانه را کنترل می‌کنند. زنولین یک پروتئین تنظیم‌گر در اتصالات محکم روده‌ای است که به نظر می‌رسد که افزایش مصرف فروکتوز با اثر گذاشتن بر ترکیب میکروبیوتای روده و به تبع آن، اثر بر پروتئین زنولین موجب اختلال در اتصالات محکم روده‌ای می‌گردد. نتیجه این عملکرد، مستعد شدن فرد به بیماری‌های التهابی مزمن از جمله چاقی، دیابت نوع ۲، بیماری کرونر قلبی، افزایش فشار خون، سکنه مغزی و همچنین بیماری‌های خود ایمنی از قبیل بیماری التهابی روده^{۷۴}، دیابت نوع یک و مالتیپل اسکلروسیس^{۷۵} می‌گردد (۳۰، ۳۱).

تعدادی از بیماری‌های مهم متابولیک مرتبط با اختلالات سد اپیتلیوم روده تا بروز التهاب

نتایج چندین مطالعه، نقش اختلال در میکروبیوم روده‌ای با افزایش رهاسازی زنولین و گسستگی اتصالات

76. Firmicutes

77. Bacteroidetes

78. Lipid

73. Nitric oxide

74. IBD

75. Multiple sclerosis

فروکتوز زیاد باشد (۴۱).

• **انواعی از بیماران خودایمنی (دیابت نوع یک و انواع آرتریت خودایمن):** بیماری‌های خودایمنی زمانی رخ می‌دهند که سیستم ایمنی بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی موجب بروز پاسخ ایمنی گردند (حمله سیستم ایمنی به بافت خودی). ارتباط بین بیماری‌های خودایمنی و روده نشت‌کننده به‌عنوان یک وضعیت بحرانی منجر به ورود پاتوژن‌ها به درون بدن فرد و در نتیجه بروز بیماری خودایمنی می‌گردد (۱۲). مطالعات اخیر افزایش نفوذپذیری روده را در دیابت نوع یک توصیف کرده‌اند (۱۴، ۳۱). این مطالعات که روی موش‌های صحرایی مستعد دیابت انجام شده‌اند، علت بیماری‌زایی احتمالی را در دیابت نوع یک، نقص سد روده‌ای بیان می‌کند. همچنین، افزایش نفوذپذیری روده و افزایش سطح زنونین در بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمنی آرتریت، از جمله روماتیسم مفصلی و اسپوندیلیت آنکیلوزان^{۸۶} توصیف شده است. این مطالعات نشان می‌دهد که میزان یکپارچگی سد روده‌ای می‌تواند شدت التهاب سیستمیک را به دلیل مهاجرت سلول‌های ایمنی از روده به مفاصل تعیین کند (۲۶).

• **بیماری‌های محور میکروبیوتا-روده- مغز (پارکینسون، آلزایمر، افسردگی، اوتیسم و تومورهای مغزی):** عوامل مختلفی از جمله عادات تغذیه‌ای و استرس روی میکروبیوم روده تأثیر می‌گذارند که به موازات آن، عوامل لومینال^{۸۷} روده‌ای نیز عملکردهای عصبی را تنظیم می‌کنند (۴۲). ارتباطات پیچیده‌ای بین میکروبیوتا و مغز از طریق واسطه‌های التهابی، انتقال‌دهنده‌های عصبی، عصب واگ و عصب روده‌ای وجود دارد (۳۳). اهمیت MGBA توسط مطالعات انسانی متعدد نشان داده شد که همبستگی بین ترکیب تغییریافته میکروبیوتای روده (کاهش باکتری‌های محافظ در مقابل افزایش باکتری‌های پاتوژن) و بروز اختلالات عصبی، از جمله بیماری پارکینسون، بیماری آلزایمر، اضطراب، افسردگی، اوتیسم و تومورهای مغزی به ویژه گلیوم^{۸۸} را نشان می‌دهد. در حقیقت، نفوذپذیری روده کوچک یک عامل کلیدی در این فرآیند است که نفوذ عناصر موجود در لومن روده را به گردش خون تعیین می‌کند. یکپارچگی سد اپیتلیالی در روده کوچک نقش اصلی را در محور میکروبیوتا-روده- مغز ایفا می‌کند. مطالعات اخیر در ارتباط با زنونین، نشان داده است این پروتئین یک تنظیم‌کننده مهم برای

این پژوهش مکانیسم غیرمستقیم تغذیه تومورها از طریق متابولیسم فروکتوز را آشکار می‌سازد (۳۷) در یک مطالعه مروری سیستماتیک که با تجزیه و تحلیل ۲۷ مطالعه انسانی/حیوانی انجام گردید، نشان داده شد که افزایش مصرف فروکتوز با تغییر میکروبیوتا^{۷۹} (کاهش باکتری‌های محافظ و افزایش باکتری‌های مهاجم و بیماری‌زا) و تحریک ترشح زنونین از سلول‌های اپیتلیال روده، موجب ورود غیر طبیعی اندوتوکسین (LPS) به پورتال خون و در نتیجه التهاب سیستمیک می‌گردد. این التهاب مزمن با فعال‌سازی آنکوژن‌ها^{۸۰} و سرکوب ایمنی ضد توموری ریسک سرطان‌های کولورکتال^{۸۱}، پستان و کبد را افزایش می‌دهد. این مطالعه تأکید می‌کند که فروکتوز قادر است که با ایجاد دیسبیوز^{۸۲} و نشت روده‌ای، محیطی سرطان‌زا ایجاد می‌کند (۳۸). در حقیقت، مصرف HFCS موجب بروز برخی سرطان‌ها به طور موازی در طول ۵۰ سال گذشته افزایش یافته است. مطالعات ذکر شده نشان می‌دهند که فروکتوز نه تنها از طریق متابولیسم کبدی، بلکه با تخریب سد روده و القای التهاب سیستمی، قادر به ایجاد انواع سرطان‌ها هستند (۳۲، ۳۹، ۴۰).

• **بیماری‌های قلبی عروقی، ربوی و کلیوی:** بیماری عروق کرونر قلب یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. چندین مطالعه ارتباط بین پاتوژن‌های عفونی و CAD را نشان داده‌اند (۳۱). علاوه بر این، باکتری گرم منفی از خانواده انتروباکتریاسه^{۸۳} در بیوپسی پلاک‌های آترواسکلروز^{۸۴} شناسایی شده‌اند. نشان داده شده است که بیماران CAD^{۸۵} افزایش در سطح سرمی زنونین و همچنین میزان انتروباکتریاسه در خونشان را نشان می‌دهند. این مطالعات نشان می‌دهد که جابجایی باکتریایی وابسته به زنونین می‌تواند باعث افزایش سطح باکتری در گردش خون منجر به پلاک آترواسکلروتیک و نهایتاً CAD گردند.

علاوه بر این، نقش احتمالی زنونین به غیر از بیماری‌های قلبی، در بیماران ربوی، یا بیماری‌های کلیوی گزارش شده است (۲۶). شواهد قانع‌کننده‌ای از کار روی حیوانات وجود دارد که نشان می‌دهند مصرف زیاد فروکتوز می‌تواند خطر CAD، ربوی و یا کلیوی را افزایش دهد که در مورد CAD ممکن است تا حدود زیادی به دلیل فشار خون بالای ایجادشده با مصرف

79. Microbiota

80. Oncogenes

81. Colorectal

82. Dysbiosis

83. Enterobacteriaceae family

84. Arteriosclerosis

85. Coronary Artery Disease

86. Ankylosing spondylitis

87. Luminal

88. Glioma

برقراری اتصالات محکم در بین سلول‌های اپیتلیال روده‌ای است که به نظر می‌رسد که نقش کلیدی در حفظ عملکرد سد خونی-مغزی ایفا می‌کند (۲۶). سد خونی - مغزی از سلول‌های اندوتلیال تشکیل شده است که خون در گردش را از مغز جدا می‌کند. از آنجاکه زنولین همچنین می‌تواند اتصالات محکم اندوتلیالی^{۸۹} BBB را تنظیم کند، این هیپوتز داده شد که اختلال در زنولین مرتبط با BBB نیز ممکن است در پاتوژنز اختلالات سیستم عصبی مرکزی نقش داشته باشد. همچنین، ارتباط افزایش زنولین در تومورهای مغزی به ویژه گلیوم نشان داده شده است. این مطالعات نشان دادند که بیان زنولین در سرطان گلیوما افزایش یافته است که با درجه بدخیمی و تخریب BBB مرتبط است (۳۱، ۴۳). در مطالعات پیشین، رحمان و همکاران نشان داده‌اند که سلول‌های اندوتلیال مغز قادر به بیان گیرنده‌های زنولین^{۹۰} هستند که قرار گرفتن BBB در معرض زنولین می‌تواند منجر به افزایش نفوذپذیری BBB گردد (۲۶، ۴۲). در یک مطالعه روی موش‌های C57BL/6N^{۹۱} تغذیه با یک رژیم غذایی با فروکتوز بالا منجر به التهاب عصبی هیپوکامپ مغز^{۹۲} در این حیوانات گردید. از طرفی، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف در این موش‌ها توانست با حذف میکروبیوتای روده، پاسخ التهاب عصبی هیپوکامپ را سرکوب کند. همچنین، تغییر در ترکیب میکروبیوتای روده، اختلال در سد اپیتلیالی روده و سطوح بالای اندوتوکسین سرم در این موش‌های تغذیه‌شده با فروکتوز بالا نیز مشاهده گردید (۴۴).

بحث

انسان به طور طبیعی غذاهای شیرین را به علت لذت حسی قوی که ایجاد می‌کنند ترجیح می‌دهد. این نوع غذاها حتی می‌توانند شانس بقای فرد را در محیط‌های دشوار افزایش دهند و منجر به یک مزیت تکاملی قوی‌تر شوند (۴۵). مصرف کم یا در حد متوسط فروکتوز، بدون تأثیر قابل توجه بر سطح انسولین، میزان انرژی بدن را افزایش می‌دهد و آن را به یک منبع انرژی عالی در درازمدت، به ویژه برای افراد پرتحرک تبدیل می‌کند (۴۶)، با این حال، مصرف بیش از حد فروکتوز می‌تواند منجر به چاقی، بیماری‌های قلبی عروقی، مغزی-عروقی و سرطان‌ها گردد (۴۷). در یک مطالعه

که روی شرکت‌کنندگان به مدت سه هفته انجام گرفت، نشان داده شد که مصرف نوشابه گازدار با شربت ذرت با فروکتوز بالا، منجر به چاقی و افزایش وزن قابل توجهی در این افراد گردید که مشابه با نتایج مصرف ساکارز بود (۴۸). در یک مطالعه متاآنالیز که سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۹ را در بر می‌گرفت، نشان داد که میزان شیوع در کلیه بیماری‌های متابولیک افزایش یافته است (۴۹)، همچنین در مطالعه دیگری نشان داده شد که شیوع این بیماری‌ها در منطقه مدیترانه شرقی و قاره آمریکا به طور قابل توجهی بالاتر بود و با سطح درآمد افراد افزایش می‌یافت (۵۰). در واقع، افزایش اختلالات متابولیک در سطح جهانی می‌تواند تا حدود زیادی مرتبط با مصرف بیش از حد فروکتوز در رژیم غذایی معمول باشد. رژیم غذایی کنونی انسان از کالری بالایی تشکیل شده است که عمدتاً از غذاهای فرآوری شده غنی از چربی و قند است. اخیراً، با افزایش میزان چاقی در سراسر جهان، شواهد اپیدمیولوژیک از ارتباط بین چاقی و سرطان حمایت کرده است. بخش قابل توجهی از تحقیقات، به دنبال کشف ارتباط بین چاقی، متابولیسم تغییر یافته و سرطان است (۵۱). مطالعات زیادی ارتباط بین مصرف زیاد غذاهای فرآوری شده و افزایش خطرات متابولیک قلبی در افراد را نشان می‌دهند (۴۲). مطالعات انجام شده توسط پژوهشگران بیشتر روی رژیم‌های غذایی پرچرب نسبت به رژیم‌های غذایی پر فروکتوز متمرکز بوده است، درحالی‌که به نظر می‌رسد اثر مخرب کالری اضافی در درجه اول به مواد قندی خصوصاً فروکتوز در رژیم غذایی معمول انسان وابسته باشد. انجام مطالعات علمی در طی چند دهه گذشته خبر از اثرات نامطلوب فروکتوز بر سلامتی می‌دهند (۲۶). همانطور که قبلاً نیز گفته شد، فروکتوز اضافه‌شده در نوشیدنی‌ها به صورت دی ساکارید ساکارز (گلوکز + فروکتوز) یا شربت ذرت HFCS (فروکتوز و گلوکز) یافت می‌شود. در حقیقت، فروکتوز به‌عنوان یک مونوساکارید یا دی ساکارید از ساکارز، HFCS، میوه‌ها، عسل و برخی سبزیجات وارد بدن ما می‌شود (۵۲). داده‌های اپیدمیولوژیک در رابطه با بیماری‌ها، نشان می‌دهد که شیوع دیابت در کشورهایی که از HFCS به‌عنوان شیرین‌کننده استفاده می‌کنند ۲۰ درصد بیشتر از کشورهای که از این نوع شیرین‌کننده کمتر مصرف می‌کنند. در مطالعات گذشته، مصرف بیشتر نوشابه و آب‌میوه در کودکان و بزرگسالان مبتلا به NAFLD نیز مشخص گردیده است (۲۸). زمانی که سلول‌های سرطانی کبد در معرض فروکتوز قرار گرفتند، نتایج نشان داد که فروکتوز با فعال‌سازی مسیر

89. Blood-Brain Barrier

90. Zonulin receptors

91. Mice black 6 or B6

92. The hippocampus of the brain

میکروبی و مواد غذایی از سد اپیتلیالی روده هستیم که این امر منجر به فعال شدن سلول های T می گردد. بسته به ساختار ژنتیکی میزبان، این سلول های T فعال شده می توانند در داخل دستگاه گوارش باقی بمانند و باعث ایجاد بیماری های مزمن روده ای (بیماری سلیاک^{۹۸} و IBD^{۹۹}) شوند یا به اندام های مختلف مهاجرت نموده باعث بیماری های متابولیک مزمن مانند دیابت نوع ۲، بیماری قلبی عروقی، افزایش فشار خون، سکته مغزی و همچنین بیماری های خودایمنی مانند دیابت نوع یک و مالتیپل اسکلروسیس شوند (۲۸). نکته جالب توجه اینکه مصرف زیاد فروکتوز با تولید سیتوکین های التهابی می توانند در ایجاد هایپرانسولینمی^{۱۰۰} نقش داشته، می تواند منجر به مقاومت به انسولین شود (۵۴)؛ بنابراین، فروکتوز با ایجاد التهاب در کبد و بافت های هدف و سرکوب مسیر سیگنالینگ انسولین می تواند منجر به مقاومت به انسولین و بیماری های متابولیک مربوطه گردد (۲۲).

محدودیت های پژوهش

از محدودیت های این مطالعه، جدید بودن موضوع و کمبود مقالات قدیمی تر در ارتباط با موضوع مقاله بود.

پیشنهادهای پژوهش

چون این مطالعه یک دید کلی در ارتباط با نقش فروکتوز در بیماری های متابولیک ایجاد می کند، پیشنهاد می شود برای مطالعات مروری بعدی، تأثیر فروکتوز به صورت اختصاصی تر روی هر یک از این بیماری ها بررسی گردد و در هر یک از این مطالعات، بررسی های آزمایشگاهی، مطالعات حیوانی و کارآزمایی های بالینی نیز به طور مفصل مورد بررسی و کنکاش قرار گیرند.

نتیجه گیری

با وجود اینکه در ایجاد بیماری های متابولیک عوامل متعددی از جمله مصرف بیش از حد غذاهای پرانرژی فراوری شده، عدم ورزش و عوامل محیطی و ژنتیکی نقش دارند (۵۵)، شواهد نشان می دهد که مصرف زیاد فروکتوز، به عنوان یک جزء قندی در رژیم غذایی منجر به اختلالات متابولیک و خطرات جدی برای سلامتی می شود. در همین راستا، بهداشت عمومی بایستی با ترسیم یک سبک زندگی ایمن از لحاظ تغذیه و

پنتوز فسفات، سنتز نوکلئوتیدها^{۹۳} و آنتی اکسیدان ها را افزایش می دهد. مطالعات نشان داده اند که مواجهه با افزایش بیش از حد فروکتوز، تهاجم تومورها را تشدید و مقاومت به شیمی درمانی را از طریق کاهش آپوپتوز سلولی تقویت می کند. همچنین، نشان داده شد که فروکتوز در شرایط کمبود گلوکز، به عنوان منبع جایگزین انرژی عمل کرده و بقای سلول های سرطانی را تضمین می کند (۵۳).

مطالعات نشان می دهند که فروکتوز مواد غذایی علاوه بر اینکه متابولیسم مستقل از انسولین دارد، می تواند بر هموستاز روده و عملکرد سدی روده کوچک تأثیرگذار باشد. نتایج مطالعات آزمایشگاهی که روی انسان و حیوانات انجام گردیده است، نشان می دهند که رژیم های غذایی سرشار از فروکتوز قادر است ترکیب میکروبیوتای روده را تغییر دهد. در حقیقت، مصرف بیش از حد فروکتوز باعث افزایش جمعیت باکتری های گرم منفی و در نتیجه افزایش سطح اندوتوکسین می گردند. سطوح بالای اندوتوکسین در روده کوچک، باعث افزایش نفوذپذیری روده می شود که علامت آن اختلال در عملکرد سد روده ای و افزایش التهاب در مخاط روده است. اندوتوکسین باکتری های گرم منفی از طریق فعال نمودن ماکروفاژها^{۹۴} باعث التهاب روده و آزاد شدن فاکتورهای التهابی می گردند. همچنین اندوتوکسین باکتری های گرم منفی موجب اختلال در پروتئین های اتصال محکم باعث اختلال در عملکرد سد روده ای می گردد. بیماری روده نشت دار که به وجود آمده از این اختلال است، به جابه جایی روده ای اندوتوکسین باکتریایی از طریق ورید باب و متعاقب آن فعال شدن سلول های کوپفر^{۹۵} (ماکروفاژهای ساکن کبد) کمک می کند. سلول های کوپفر از طریق فعال شدن با واسطه TLR-4^{۹۶} باعث تولید گونه های فعال اکسیژن و سایتوکین های التهابی با تحریک و سیگنال دهی مسیر NF-kB^{۹۷} به التهاب کبد و استئاتوز کمک می کنند (۲۸).

مصرف بیش از حد فروکتوز منجر به دیس بیوز میکروبیوم^{۹۷} و آزاد شدن زنولین اتصالات محکم روده ای می گردد. آزاد شدن زنولین اتصالات محکم روده ای منجر به عبور محتویات مجرای روده از سد اپیتلیالی شده باعث آزاد شدن سایتوکین های التهابی و در نهایت افزایش نفوذپذیری روده و وضعیت روده نشتی گردد. در وضعیت روده نشتی شاهد هجوم گسترده آنتی ژن های

93. Nucleotide

94. Macrophages

95. Kupffer cell

96. Toll like receptor-4

97. Microbiome dysbiosis

98. Celiac disease

99. Inflammatory bowel disease

100. Hyperinsulinemia

درمان است.

تشکر و قدردانی

از خانم پریسا علی پور جهت مشارکت در طراحی شکل ۱ با استفاده از نرم‌افزار کورل^{۱۰۱} قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

101. Corel Draw software

مصرف مواد غذایی سالم و مطلوب، مشوق مردم برای مقابله با پیامدهای مخرب اختلالات متابولیک ناشی از مواد غذایی نامطلوب باشد. کاهش یا عدم مصرف نوشیدنی‌ها و غذاهای شیرین شده با فروکتوز، به‌عنوان فاکتور قدرتمند در سبک زندگی، تأثیر بسیار زیادی در پیشگیری از بیماری‌های متابولیک ایجاد می‌کند که می‌تواند راه حل مقرون به‌صرفه‌تری نسبت به راه حل‌های دیگر مانند درمان دارویی باشد (۲۲). در حقیقت سخن ما در این مطالعه مروری با تکیه بر این کلام ارزشمند است که همواره پیشگیری بهتر از

منابع

- Chen Y, Lin H, Qin L, Lu Y, Zhao L, Xia M, et al. Fasting serum fructose levels are associated with risk of incident type 2 diabetes in middle-aged and older Chinese population. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2217-25.
- Francey C, Cros J, Rosset R, Creze C, Rey V, Stefanoni N, et al. The extra-splanchnic fructose escape after ingestion of a fructose-glucose drink: an exploratory study in healthy humans using a dual fructose isotope method. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;29:125-32.
- Starling S. Sugar-sweetened beverages decrease fat oxidation. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(12):685.
- Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2018;128(2):545-55.
- Emerson H, Larimore LD. Diabetes mellitus: a contribution to its epidemiology based chiefly on mortality statistics. *Arch Intern Med*. 1924;34(5):585-630.
- Johnson RJ, Sanchez-Lozada LG, Andrews P, Lanaspas MA. Perspective: a historical and scientific perspective of sugar and its relation with obesity and diabetes. *Adv Nutr*. 2017;8(3):412-22.
- Hauri HP, Quaroni A, Isselbacher KJ. Biogenesis of intestinal plasma membrane: posttranslational route and cleavage of sucrase-isomaltase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979;76(10):5183-6.
- Kit BK, Fakhouri TH, Park S, Nielsen SJ, Ogden CL. Trends in sugar-sweetened beverage consumption among youth and adults in the United States: 1999-2010. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(1):180-8.
- DeSalvo KB, Olson R, Casavale KO. Dietary guidelines for Americans. *JAMA*. 2016;315(5):457-8.
- Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;48(6):993-9.
- Das UN. Sucrose, fructose, glucose, and their link to metabolic syndrome and cancer. *Nutrition*. 2015;31(1):249-57.
- Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev*. 2011;91(1):151-75.
- Qi X, Tester RF. Fructose, galactose and glucose—in health and disease. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;33:18-28.
- Geidl-Flueck B, Gerber PA. Insights into the hexose liver metabolism—glucose versus fructose. *Nutrients*. 2017;9(9):1026.
- Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(4):537-43.
- Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2010;121(11):1356-64.
- Ma J, McKeown NM, Hwang SJ, Hoffmann U, Jacques PF, Fox CS. Sugar-sweetened beverage consumption is associated with change of visceral adipose tissue over 6 years of follow-up. *Circulation*. 2016;133(4):370-7.

18. Campos VC, Tappy L. Physiological handling of dietary fructose-containing sugars: implications for health. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40 Suppl 1:S6-11.
19. Gerbe F, van Es JH, Makrini L, Brulin B, Mellitzer G, Robine S, et al. Distinct ATOH1 and Neurog3 requirements define tuft cells as a new secretory cell type in the intestinal epithelium. *J Cell Biol*. 2011;192(5):767-80.
20. Malmberg EK, Pelaseyed T, Petersson AC, Seidler UE, De Jonge H, Riordan JR, et al. The C-terminus of the transmembrane mucin MUC17 binds to the scaffold protein PDZK1 that stably localizes it to the enterocyte apical membrane in the small intestine. *Biochem J*. 2008;410(2):283-9.
21. Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med*. 2013;34(2-3):121-38.
22. Guney C, Bal NB, Akar F. The impact of dietary fructose on gut permeability, microbiota, abdominal adiposity, insulin signaling and reproductive function. *Heliyon*. 2023;9(8):e18896.
23. Truswell AS, Seach JM, Thorburn AW. Incomplete absorption of pure fructose in healthy subjects and the facilitating effect of glucose. *Am J Clin Nutr*. 1988;48(6):1424-30.
24. Jang C, Hui S, Lu W, Cowan AJ, Morscher RJ, Lee G, et al. The small intestine converts dietary fructose into glucose and organic acids. *Cell Metab*. 2018;27(2):351-61.
25. Diggie CP, Shires M, Leitch D, Brooke D, Carr IM, Markham AF, et al. Ketohexokinase: expression and localization of the principal fructose-metabolizing enzyme. *J Histochem Cytochem*. 2009;57(8):763-74.
26. Veres-Szekely A, Szasz C, Pap D, Szebeni B, Bokrossy P, Vannay A. Zonulin as a potential therapeutic target in microbiota-gut-brain axis disorders: encouraging results and emerging questions. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7548.
27. Staltner R, Burger K, Baumann A, Bergheim I. Fructose: a modulator of intestinal barrier function and hepatic health? *Eur J Nutr*. 2023;62(8):3113-24.
28. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016;4(4):e1251384.
29. V, Ferraris RP. The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake. *J Physiol*. 2013;591(2):401-14.
30. Camara-Lemarroy CR, Silva C, Greenfield J, Liu WQ, Metz LM, Yong VW. Biomarkers of intestinal barrier function in multiple sclerosis are associated with disease activity. *Mult Scler*. 2020;26(11):1340-50.
31. Carratu R, Secondulfo M, de Magistris L, Iafusco D, Urio A, Carbone MG, et al. Altered intestinal permeability to mannitol in diabetes mellitus type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(3):264-9.
32. Nakagawa T, Lanaspas MA, Millan IS, Fini M, Rivard CJ, Sanchez-Lozada LG, et al. Fructose contributes to the Warburg effect for cancer growth. *Cancer Metab*. 2020;8:16.
33. Haluska D, Lorincz K, Kiss N, Szipocz R, Kuroli E, Gyongyosi N, et al. Diet-induced obesity skin changes monitored by in vivo SHG and ex vivo CARS microscopy. *Biomed Opt Express*. 2016;7(11):4480-9.
34. Softic S, Gupta MK, Wang GX, Fujisaka S, O'Neill BT, Rao TN, et al. Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling. *J Clin Invest*. 2017;127(11):4059-74.
35. Balakumar M, Raji L, Prabhu D, Sathishkumar C, Prabu P, Mohan V, et al. High-fructose diet is as detrimental as high-fat diet in the induction of insulin resistance and diabetes mediated by hepatic/pancreatic endoplasmic reticulum (ER) stress. *Mol Cell Biochem*. 2016;423(1-2):93-104.
36. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(5):251-64.
37. Fowle-Grider R, Rowles JL, Shen I, Wang Y, Schwaiger-Haber M, Dunham AJ, et al. Dietary fructose enhances tumour growth indirectly via interorgan lipid transfer. *Nature*. 2024;636(8043):737-44.
38. Chen X, Yang M, Wang L, Tu J, Yuan X. Fructose metabolism in cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Int J Med Sci*. 2025;22(11):2852-76.
39. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EA, Johnson JA, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes Care*. 2012;35(2):299-304.
40. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bernstein L, van den Brandt PA, Calle EE, et al. A pooled analysis of 14 cohort studies of

- anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *Int J Cancer*. 2011;129(7):1708-17.
41. Hwang IS, Huang WC, Wu JN, Shian LR, Reaven GM. Effect of fructose-induced hypertension on the renin-angiotensin-aldosterone system and atrial natriuretic factor. *Am J Hypertens*. 1989;2(6 Pt 1):424-7.
 42. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877-2013.
 43. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res*. 2 as: F1000 Faculty Rev-69.
 44. Li JM, Yu R, Zhang LP, Wen SY, Wang SJ, Zhang XY, et al. Dietary fructose-induced gut dysbiosis promotes mouse hippocampal neuroinflammation: a benefit of short-chain fatty acids. *Microbiome*. 2019;7(1):98.
 45. Johnson RJ, Stenvinkel P, Andrews P, Sanchez-Lozada LG, Nakagawa T, Gaucher E, et al. Fructose metabolism as a common evolutionary pathway of survival associated with climate change, food shortage and droughts. *J Intern Med*. 2020;287(3):252-62.
 46. Righetti S, Medoro A, Graziano F, Mondazzi L, Martegani S, Chiappero F, et al. Effects of maltodextrin-fructose supplementation on inflammatory biomarkers and lipidomic profile following endurance running: a randomized placebo-controlled cross-over trial. *Nutrients*. 2024;16(18):3078.
 47. Rippe JM, Angelopoulos TJ. Fructose-containing sugars and cardiovascular disease. *Adv Nutr*. 2015;6(4):430-9.
 48. Tordoff MG, Alleva AM. Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. *Am J Clin Nutr*. 1990;51(6):963-9.
 49. Chew NW, Ng CH, Tan DJH, Kong G, Lin C, Chin YH, et al. The global burden of metabolic disease: data from 2000 to 2019. *Cell Metab*. 2023;35(3):414-28.
 50. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, et al. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: a meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;188:109924.
 51. Leitner BP, Siebel S, Akingbesote ND, Zhang X, Perry RJ. Insulin and cancer: a tangled web. *Biochem J*. 2022;479(5):583-607.
 52. Ferraris RP, Choe JY, Patel CR. Intestinal absorption of fructose. *Annu Rev Nutr*. 2018;38:41-67.
 53. Chávez-Rodríguez L, Escobedo-Calvario A, Jendrossek V, Matschke J, Busch M, Dünker N, et al. Fructose induces metabolic reprogramming in liver cancer cells, promoting aggressiveness and chemotherapy resistance. *Explor Dig Dis*. 2025;4:100572.
 54. Galderisi A, Giannini C, Van Name M, Caprio S. Fructose consumption contributes to hyperinsulinemia in adolescents with obesity through a GLP-1-mediated mechanism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3481-90.
 55. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(1):55-71.