

**SZENT ISTVÁN EGYETEM ÁLLATORVOS-TUDOMÁNYI KAR
ÁLLATTENYÉSZTÉSI, TAKARMÁNYOZÁSTANI és
LABORÁLLAT-TUDOMÁNYI INTÉZET**

**KÜLÖNBÖZŐ SZÉNHIDRÁTFORRÁSOK ETETÉSÉNEK HATÁSA
PATKÁNYOK NÖVEKEDÉSÉRE és BIOKÉMIAI PARAMÉTEREIRE**

Készítette:

Vértes Ilka

V. évf.

**Témavezető: Andrásófszky Emese tanszéki mérnök és
Szabó József egyetemi tanár**

Budapest

2014

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés és célkitűzés.....	4
2. Irodalmi áttekintés	6
2.1. A fruktóz és a glükóz általános jellemzése, felhasználása	6
2.2. A glükóz és a fruktóz felszívódása és metabolizmusa	6
2.2.1. Felszívódás	7
2.2.2. Metabolizmus	7
2.2.2.1. A glükóz metabolizmus sajátosságai.....	7
2.2.2.2. A fruktóz metabolizmus sajátosságai	7
2.3. A fruktóz és a glükóz hatása a szervezet fontosabb metabolikus paraméte- reinek alakulására.....	8
2.3.1. A fruktóz és glükóz hatása a szervezet inzulin elválasztására, és a vér- cukorszint alakulására.....	8
2.3.1.1. Rövid távon észlelhető metabolikus különbségek.....	8
2.3.1.2. Hosszú távon kialakuló metabolikus különbségek.....	9
2.3.2. A fruktóz és a glükóz hatása a lipid metabolizmusra	9
2.3.3. A fruktóz hatása a purin metabolitok anyagcseréjére, a hyperuraemia és a fruktóz kapcsolata	11
2.4. A glükóz és a fruktóz hatása a testösszetétel és testzsír alakulására, ne- mek közötti különbségek a szénhidrát metabolizmusban	12
2.4.1. A testösszetétel és a testzsír vizsgálata.....	12
2.4.2. Szénhidrátok metabolikus hatásának ivari különbségei	13
2.4.2.1. A szénhidrát metabolizmus nemenkénti különbségei	13
2.4.2.2. Az ivartalanítás hatása a szénhidrát metabolizmusra	13
2.5. A leptin metabolikus szerepe, a fruktóz és a glükóz hatása a leptin anyagcse- rére, a leptin rezisztencia kialakulásának okai és következményei.....	15
2.5.1. A leptin szerepe az anyagcserében	15
2.5.2. A leptin és az elhízás kapcsolata	15
2.5.3. Kapcsolat a különböző szénhidrátok és a leptin rezisztencia között.....	16
3. Anyag és módszer	17
3.1. Kísérleti állatok	17
3.2. Takarmányok	17
3.3. Módszerek	18
3.3.1. A kísérlet elrendezése és folyamata	18

3.3.2. Biokémiai paraméterek.....	19
3.3.3. Inszulin és kortikoszteron	19
3.3.4. Immunválasz intenzitása	19
3.3.5. Szervek kémiai összetétele, testösszetétel.....	19
3.3.6. Statisztikai analízis	19
3.4. Állatvédelem	20
4. Eredmények	21
5. Diszkusszió.....	27
6. Összefoglalás	33
Summary.....	34
7. Irodalomjegyzék	35
Köszönetnyilvánítás	

1. Bevezetés és célkitűzés

Az elhízás, valamint a kettes típusú cukorbetegség globális trendként jelentkezik, és egyértelmű összefüggésbe hozható a magas energia tartalmú feldolgozott élelmiszerek, cukrozott üdítő italok, az úgynevezett nyugati étrend térhódításával. A világon cukorbetegséggel küzdő emberek aránya ma eléri a népesség 6,4 százalékát. Elemzők szerint a cukorbetegsgek száma 2030-ra akár 70 százalékkal is emelkedhet, ami az egészségügyi rendszer számára igen komoly kihívást jelent. Az egyre növekvő szénhidrát bevitel mellett, bizonyított a fruktóz fogyasztás különösen káros hatása a szénhidrát anyagcserére, és a kettes típusú cukorbetegség szempontjából.

A növekvő fruktóz bevitel az egyre szélesebb körben elterjedt úgynevezett magas fruktóz tartalmú kukorica szirup – high fructose corn syrup (HFCS) – széles körű élelmiszeripari felhasználásával van összefüggésben [1]. A HFCS számos ökológiai analízis szerint a legfontosabb étrendi faktora a nem inzulinfüggő diabetes kialakulásának.

Megfigyelhető, hogy ahol a HFCS-t nagy mennyiségben fogyasztják, ott ezzel arányosan nagyobb a szénhidrát metabolizmus zavaaraival küzdő emberek száma. Világviszonylatban kiemelkedik a sorból a fő HFCS előállító ország, az USA, ahol köztudottan a társadalom kétharmada túlsúlyosnak, vagy súlyosan elhízottnak tekinthető. Magyarországon az egy főre jutó HFCS fogyasztás megközelítőleg 15-17 kg per fő évente, ami az USA adatainak nagyjából a kétharmada, ugyanakkor többszöröse a németek által fogyasztott mennyiségnek, ahol a metabolikus zavarok előfordulási aránya jóval a magyar átlag alatt van.

A elmúlt évtizedben a fogyókúra ipar, valamint a cukorbetegsgek számára táplálék kiegészítőket gyártó vállalatok is komoly reklámkampányokat folytattak a fruktózzal népszerűsítése céljából. Első látásra valóban sok vonzó dolog állapítható meg a fruktózzal kapcsolatban. A glükózhoz viszonyítva a fruktóz mintegy kétszer édesebb, ezáltal kevesebb is elég az ételek ízesítéséhez. Másrészt természetes cukor, ami a mai „szintetikus”, adalékanyagokban dúskáló világunkban sokak számára fontos dolog.

Az utóbbi években azonban egyre többen fejezték ki aggodalmukat a fruktóz fogyasztásával kapcsolatban [2] és a legújabb eredmények ismertetői már inkább a fruktóz fogyasztásának mellőzését javasolják, különösen olyan rizikócsoportokban, mint a cukorbetegsgek, túlsúllyal küzdők, illetve változókoron túl lévő nők.

Mivel a fruktóz a mai modern ember táplálkozása során sosem önmagában fordul elő, hanem egyéb szénhidrátok, mint keményítő és glükóz társaságában, fontos lehet annak vizsgálata, hogy a fruktóz fogyasztás során megfigyelhető anyagcsere változások hogyan viszonyulnak a keményítő, vagy a glükóz által kiváltott hatáshoz. Van-e közöttük lényegi különbség, és ha igen, akkor az miben nyilvánul meg? A legtöbb kísérletben a fruktózt, illetve a glükózt önállóan vizsgálják, ezért kísérletünkben hangsúlyt fektettünk arra, hogy a fruktóz anyagcsere hatását nem csak önmagában, hanem glükózzal való különböző arányú keverékeiben is megvizsgáljuk, ami sokkal pontosabban modellezi a modern táplálkozás során megfigyelhető viszonyokat.

A fruktóz etetés hatásait a legtöbb kutatás során hím állatokon végzett vizsgálatokból ismerhetjük. Ennek az az oka, hogy nőstény állatokban vélhetőleg az magas ösztrogén szint védelmet biztosít a fruktóz negatív hatásaival szemben, így a szénhidrát anyagcsere zavarai jóval ritkábban fordulnak elő. Megfogalmazódott bennünk a kérdés, hogy vajon nőstény állatok vizsgálata során is meg tudjuk-e figyelni a hím állatokban leírt rendellenességeket, úgymint emelkedett vércukorszint, dyslipidaemia, és sejtek szintjén az inzulin érzékenység csökkenése.

Vizsgálatunk kiterjedt annak tanulmányozására, hogy az elfogyasztott szénhidrátok minősége, azok egymáshoz viszonyított arányai befolyásolják-e az immunválasz intenzitását, a termelt immunglobulinok mennyiségét.

Végezetül tanulmányoztuk a fruktóz, és a glükóz, valamint ezek különböző arányainak hatását az állatok takarmány fogyasztására, súly gyarapodására, testösszetétel alakulására, a zsírszövet szervezeten belüli megoszlására.

Reményeink szerint a kísérleti eredményeink megvilágítják a fenti témákban a fruktóz és a glükóz hatását, valamint nőstény állatokban is közelebb visznek azok metabolikus hátterének megértéséhez.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A fruktóz és a glükóz általános jellemzése, felhasználása

A fruktóz és a glükóz a két legismertebb, széles körben fogyasztott monoszacharid. Mindkét vegyület jelen van a természetben, az állati és növényi szervezetek alkotójaként. A fruktóz és a glükóz molekula a répacukor, azaz a szacharóz alkotója, de önállóan is megtalálhatók a mézben és számos gyümölcsben.

A két hexóz metabolikus tulajdonságainak, az azok közötti különbségek vizsgálatának, az egyre szélesebb körben elterjedő ún. „high fructose corn syrup” (HFCS) élelmiszeripari alkalmazása adott lendületet.

A fruktóz újabban számos táplálék-kiegészítő kedvelt összetevőjévé vált. Népszerűsítik, mint étvágycsökkentő, alternatív cukorforrás fogyókúrázóknak, nem inzulinfüggő cukorbetegnek számára. Utóbbi felhasználásának alapja, hogy a fruktóz mintegy kétszer édesebb a glükóznál, emiatt kevesebb energia bevitellel érhető el ugyanaz az édes íz, valamint sportolók kedvelt táplálék-kiegészítői közt is szerepel [2, 3].

A magas zsírtartalmú, úgynevezett „nyugati” étrend, az egyre növekvő adagok, és a HFCS széles körű elterjedése lehet az alapja a manapság ijesztő mértékben megjelenő metabolikus betegségeknek, a fokozódó elhízásnak [2]. A fő HFCS fogyasztó állam az USA, ahol közismerten az egyik legmagasabb a szénhidrát-anyagcsere-zavarral, és súlyfölséggel küzdő emberek száma [1].

Régóta ismert, hogy a magas cukortartalmú diéta káros hatása főleg a szacharóz ötven százalékát adó fruktóz számlájára írható. Az aggodalmak fokozódtak, mikor bizonyítást nyert, hogy a fruktóz emelt koncentrációban, hosszú ideig fogyasztva számos metabolikus betegség, úgymint dyslipidaemia, hyperuricaemia, inzulin rezisztencia, rész anyagcsere-zavarok alapja lehet [3].

Az említett jelenségek indokolják a fruktóz és a glükóz anyagcserére gyakorolt hatásának részletes megismerését, mely ismereteknek nagy jelentősége van az ún. civilizációs betegségek kialakulásának megelőzésében és gyógykezelésében.

2.2. A glükóz és a fruktóz felszívódása és metabolizmusa

2.2.1. Felszívódás

A fruktóz és a glükóz, mint a legtöbb monoszacharid, összetett formában, mint keményítő, szacharóz, maltóz kerül a szervezetbe. A bélben különböző diszacharidázok hatására jönnek létre a monoszacharidok. Ezt követően a glükóz egy nátrium-glükóz kotranszport révén jut az bélhámsejtekbe. A folyamat energia igényes. Ezzel szemben a fruktóz egy nem nátriumfüggő transzport révén, döntően passzívan szívódik fel. Az abszorpció mindkét esetben elsősorban a duodenum és a jejunum szakaszán zajlik. A felszívódást követően a glükóz és a fruktóz a portális vérárammal a májba jut, ahol egy részük felvevődik és bekapcsolódik a szénhidrát anyagforgalomba.

2.2.2. Metabolizmus

Jelentős különbségek vannak a glükóz és a fruktóz metabolizmusában, melyekből eltérő biológiai hatásuk ered.

2.2.2.1. A glükóz metabolizmus sajátosságai

A felszívódott glükóz a sejtekbe a GLUT-4-es transzporterek segítségével jut be, mely bejutás inzulinfüggő folyamat a legtöbb szövet esetén. Az agy inzulin jelenlététől függetlenül is képes glükózt felvenni. A glükóz jelenléte stimulálja a pancreas inzulin felszabadítását. Az inzulin az inzulin receptorokhoz kapcsolódva növeli a sejtek felszínén a glükóz transzporterek számát, így elősegíti a glükóz felvételét a sejtekbe. A sejtekbe jutott glükóz első lépésként foszforilálódik a glükokináz enzim hatására és glükóz-6-foszfáttá alakul. Ebben a formában alkalmassá válik a szénhidrát anyagcserébe történő kapcsolódásra [2].

2.2.2.2. A fruktóz metabolizmus sajátosságai

A fruktóz a glükózzal szemben nem stimulálja az inzulin kibocsátást, a rövid távon kiváltott inzulin felszabadulás lényegesen kisebb a glükóz által kiváltott inzulin válaszhoz képest. A fruktóz a GLUT- 5-ös transzporter révén jut a sejtekbe, mely folyamat független az inzulin jelenlététől. Az említett transzporter hiányzik többek között a pancreas, és az idegrendszer sejtjeiből, ami az említett szövetekbe való korlátozott bejutásához vezet. Ez a jelenség lehet az egyik oka annak, hogy a fruktóz miért nem képes a glükózhoz hasonló jóllakottság érzet kialakítására az agyban, ami a megfigyelhető hyperphagia egyik oka lehet [2]. A sejtekben a fruktóz a fruktokináz hatására foszforilálódik, fruktóz-1-foszfáttá alakul [3]. A fruktóz-1-foszfát az aldoláz-B és a triokináz hatására dihidroxiaceton-foszfáttá, valamint gliceraldehid-3-foszfáttá alakul, melyek a glikolízis közti termékeiként belépnek a szénhidrát metabolizmusba.

Végső soron a sejtekben a fruktózból glükóz, glikogén, vagy laktát képződik, melyek aránya különböző nutríciós, és hormonális hatásoktól függ. A fruktóznak fontos szerep jut a szénatomok hosszú szénláncú zsírsavakká való épülésében, ezáltal a glükózhoz képest lényegesen serkenti a triglicerid szintézist [3]. A folyamat részletes ismertetésére a későbbiekben kerül sor.

2.3. A fruktóz és a glükóz hatása a szervezet fontosabb metabolikus paramétereinek alakulására

2.3.1. A fruktóz és glükóz hatása a szervezet inzulin elválasztására, és a vércukorszint alakulására

2.3.1.1. Rövid távon észlelhető metabolikus különbségek

A szervezetbe jutott glükóz a pancreas béta sejtjeiben inzulin felszabadulást idéz elő. A glükóz hatását két gastrointestinalis eredetű fehérje – a glucose-dependent insulintropic polypeptide és a glucagon-like peptide-1 – segíti elő [4]. Az inzulin felszabadulás a fruktóz esetén sokkal visszafogottabb mértékben mutatkozik, ami feltételezhetően a pancreas béta sejtek GLUT-5 transzporterének hiányából fakad, melynek következménye, hogy a fruktóz ezekbe a sejtekbe csak igen alacsony koncentrációban jut be a glükózhoz képest [5]. Így, ha a takarmány szénhidrát tartalmának egy részét fruktózzal helyettesítik, az a postprandiális inzulin koncentrációk csökkenéséhez vezet, a tisztán glükózt fogyasztó csoportokhoz képest.

Maga az inzulin önmagában is fontos szerephez jut a táplálékfelvétel szabályozásában, mely két alapvető tulajdonságából fakad. Egyrészt az inzulin közvetlen gátló hatással rendelkezik a központi idegrendszerben az éhségérzetet befolyásoló magcsoportokra [6], másrészt módosítja a táplálékfelvételt azáltal is, hogy szabályozza a leptin termelést, ami a zsírsejtek inzulin modulált glükóz anyagcseréjének változásain nyugszik [7].

A fruktóz hatására felszabaduló csökkent mennyiségű inzulin, amely a fent ismertetett módon csökkent leptin szintet eredményez, hozzájárul a fokozott étvágy kialakulásához, hosszú távon pedig elhízáshoz vezet, melyet leptin hiányos embereken végzett számos kísérlet igazol [8].

Fontos figyelembe venni, hogy a fent leírtak a fruktóz és glükóz rapid hatásából fakadnak, hosszan tartó adagolásuk esetén más mechanizmusok kerülnek érvényre, amik a fruktóz fogyasztás következtében kialakult inzulin és leptin anyagcsere szabálytalanságaival függnének össze, és alább kerülnek részletes ismertetésre.

2.3.1.2. Hosszú távon kialakuló metabolikus különbségek

A fruktóz és a glükóz metabolikus hatásának hosszabb távon való vizsgálata során az előbbieknél több ponton ellentmondó eredmények születnek. Több kutatás számol be magas fruktóz és glükóz tartalmú diéták esetén az éhgyomri vércukorszintek szignifikáns növekedéséről a fruktózt fogyasztó rágsálók esetén, összehasonlítva a glükózzal táplált csoporttal [9]. Az inzulin koncentrációk összehasonlítása során hasonló tendenciát figyelhetünk meg, a fruktóz csoportban mért inzulin értékek meghaladják a glükóz csoport értékeit [9]. Az eredmények első látásra zavarba ejtőek, hiszen az inzulin közismerten csökkenti a vércukor szintet, mégis a magasabb inzulin koncentrációk esetén tapasztalhatjuk az emelkedett vércukor értékeket.

A jelenség hátterében a fruktóz által okozott inzulin rezisztencia áll, mely során a perifériás szövetek inzulinra adott válasza rendellenes, csökkent mértékű az élettani, vagy gyakran emelkedett inzulin jelenlétének ellenére is.

Az inzulin hatás kiesése miatt nagymértékben csökken a glükóz metabolizmusa a fehér zsírszövetben a fruktóz diétán tartott rágsálók esetén. A rezisztencia a májban megfigyelhető kóros szénhidrát metabolizmusban is megnyilvánul, ahol fokozódó glikogénbontás, és glükóz leadás figyelhető meg. Az izomszövet és a máj glikogén tartalma egyaránt csökkenő tendenciát mutat a fruktóz diéta hatására [10].

2.3.2. A fruktóz és a glükóz hatása a lipid metabolizmusra

A fruktóz és a glükóz anyagcserére gyakorolt eltérő hatása a lipid metabolizmus vizsgálata során nyilvánul meg a legszembetűnőbben. A magas fruktóz tartalmú diéták rágsálók esetén a vérplazma triglicerid, szabad zsírsav, és VLDL (very low density lipoprotein) koncentrációjának emelkedését okozzák. Ez a jelenség sem a glükóz, sem a keményítő alapú diéták esetén nem igazolható [10, 11, 12].

A jelenség igen összetett, részben a fruktóz rövid távú hatásán alapul a rendelkezésre álló enzim garnitúrán, részben hosszú távú enzim adaptáció eredménye [3].

A fruktóz a májsejtekben korábban leírt enzimes reakciók következtében dihidroxiaceton-foszfáttá, és piruváttá alakul. Előbbi koncentrációja egyensúlyt tart a glicerol-3-foszfáttal, mely közreműködik a hosszú szénláncú acyl-CoA észterifikációjában, ezáltal a trigliceridek és foszfolipidek szintézisében [3]. A trigliceridek fő perkurzorai a VLDL-nek, melyet a máj szekretál.

A fruktóz átalakulása során képződő másik metabolit, a piruvát, mely szintén jelentős a triglicerid szintézis szempontjából. A piruvát egy része laktáttá alakul, más része pedig a

mitokondriumban a piruvát-dehidrogenáz enzim hatására acetyl-CoA-vá alakul. Az említett enzim aktivitása szabja meg a piruvát sorsát a szervezetben. Az aktivitás szabályozásában az ATP-ADP arány alakulásának, és a rendelkezésre álló piruvát mennyiségének van szerepe. Magas fruktóz tartalmú diéták esetén a fruktóz foszforilációja során felhasznált foszfát miatt csökken az ATP-ADP arány, mely a fokozott mértékben képződő piruváttal együtt a piruvát-dehidrogenáz aktivitás fokozódásához vezet. A folyamatok eredője az acetyl-CoA koncentráció emelkedése.

Az acetyl-CoA ezt követően oxidálódhat, és végső soron széndioxiddá alakulhat, vagy a lipogenesis anyagcsere útjába kapcsolódva hosszú szénláncú zsírsavakká épülhet, illetve keton testekké alakulhat. Látható tehát, hogy az acetyl-CoA a lipogenesis egyik legfontosabb kiinduló vegyülete.

Az említett *de novo* lipogenesis fokozódására a fruktóz önálló hatása bizonytalan, általában glükóz együttes jelenlétében van csak serkentő hatása a folyamatra, ami a glükóz által kiváltott emelkedett inzulin szinttel van összefüggésben [3]. Az emelkedett triglicerid és VLDL koncentrációk a fruktóz tartalmú diéták során abból eredhetnek, hogy a fruktóznak komoly befolyása van az ún. „nem esszenciális zsírsavak” (NEFA) sorsára [3].

A NEFA a májban oxidálódhat, azaz széndioxiddá éghet a mitokondriumokban, vagy észterifikálódhat és VLDL-é alakulhat. Hogy a két anyagcsereút közül melyik kerül előtérbe, azt a NEFA mitokondriumokba való belépésének képessége szabja meg, mely tápláltsági, hormonális és enzimatis lépések révén szabályozott.

A zsírsavak bejutását a mitokondriumba a palmitoyl-transzferáz I enzim teszi lehetővé. Azok a zsírsavak, amelyek nem képesek rögtön bejutni, és oxidálódni, nem raktározódnak a citoplazmában, hanem észterifikálódnak, VLDL-é alakulnak. A palmitoyl-transzferáz I aktivitása gátlódik malonil-CoA jelenlétében [13].

Mind a fruktóz, mind az inzulin, különösen a kettő együttes jelenléte során gátlódik a zsírsav oxidáció, és fokozódik az észterifikáció, ami a VLDL koncentráció növekedésével jár [3]. A jelenség hátterében a fruktóz diéták során később kialakuló inzulin koncentráció emelkedése áll, mely allosztérikus aktivátora az acetyl-CoA-karboxiláz enzimnek, mely a malonil-CoA előállításáért felelős [14]. A malonil-CoA a fent leírt módon gátolja a zsírsav oxidációt ezáltal kedvez az észterifikáció folyamatának, emelve a plazma triglicerid és VLDL koncentrációját.

A fiziológiásnál lényegesen magasabb fruktóz koncentrációk esetén (8,9 mmol/L) – ami csak intravénás fruktóz adagolásnál mérhető – nem sikerült megfigyelni a már leírt VLDL koncentráció emelkedést. Ennek oka abban áll, hogy a lipogenesis, mint a legtöbb

anyagcsere folyamat energiaigényes; és a fruktóz hatására bekövetkező jelentős ATP koncentráció csökkenés gátat szab a zsírszintézis folyamatának, szemben azon mérésekkel, ahol normál (1,5 mmol/L) plazmakoncentrációkat vizsgáltak.

A fruktóz diéták során megfigyelt, és az előbbiekben tárgyalt inzulin rezisztencia, valamint a később ismertetett leptin rezisztencia oka összefüggésbe hozható az emelkedett triglicerid koncentrációval. Megfigyelhető ugyanis egy fordított arány a vérplazma triglicerid koncentrációja és a sejtfelületi inzulin receptorok száma között. A csökkenő receptorszámot kompenzáló, hyperinzulinaemia alakul ki. Az inzulin aktivátora a lipoprotein-lipáznak, mely a periférián való lipolízist segíti elő, ezáltal tovább növelve a vér triglicerid szintjét, ami egy kóros öngerjesztő folyamatot generál a perifériás szövetekben [15].

Meg kell említeni a fruktóz azon tulajdonságát, mely szerint fokozza a májban, és a perifériás szövetekben a gyulladásos mediátorok – elsősorban a tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) – felszabadulását, ami direkt szignál a hepatikus és intestinalis lipoprotein szekrécióra. Ez a hatás tovább növeli a keringő trigliceridek mennyiségét, csökkenti a májsejtek inzulin receptorainak foszforilációját, ezáltal az inzulin érzékenységet. A máj VLDL termelése megemelkedik, a bél kilomikron kibocsátásával együtt [11, 12].

2.3.3. A fruktóz hatása a purin metabolitok anyagcseréjére, a hyperuricaemia és a fruktóz kapcsolata

A fruktóz hatása a purin metabolizmusra akkor került a figyelem középpontjába, amikor kimutatták, hogy a fruktóz egészséges és fruktóz intoleráns emberek esetén is növeli a vérplazma húgysav tartalmát [16]. A jelenség specifikus a fruktózzal, mert sem glükóz, sem galaktóz esetén nem figyelhető meg az emelkedés [17]. Hogy megértsük a fruktóz szerepét a hyperuricaemia kialakulásában, fontos érteni a purin degradáció alapjait és regulációját.

A purin vegyületek közül az ATP, ADP és AMP egymásba átalakulni képes vegyületek, köztük az egyensúlyt az adenilát-kináz tartja fenn. Az AMP degradációja során az AMP-deamináz hatására IMP (inosin-monofoszfát) képződik. Az IMP-ről a foszfátot az 5' nukleotidáz enzim hasítja le, így jön létre az inosin. A bontási reakció során hypoxantin, xantin, majd végül húgysav képződik. A húgysav főemlősök és ember esetén az AMP degradáció végső terméke, míg más állatokban a jóval oldékonyabb allantoin a terminális metabolit.

A purin degradáció az AMP-deamináz enzim aktivitásától függ, amelyet az IMP-ről lehasadó foszfát intracelluláris koncentrációjának az emelkedése gátol.

Felmerül a kérdés, hogy a fruktóz miként befolyásolja az említett folyamatot, és mi állhat annak a hátterében, hogy fruktóz diéták során rágcsálókban megfigyelhető a csökkenő

ATP koncentráció a májban, amit szervezet szintjén az adenin nukleotidok mennyisége is követ. Tartós fruktóz diéták során megfigyelhető, hogy enzim adaptáció következtében emelkedik többek között a fruktokináz enzim koncentrációja a sejtekben. A fruktokináz a korábban leírt módon bekapcsolja a fruktózt az anyagcserébe fruktóz-1-foszfáttá alakítva azt. Mint látható a folyamat foszfát igényes, a szabad foszfát elvonásával jár, ezáltal csökken az purin degradáció fontos gátló mediátora, ráadásul az oxidatív foszforilációhoz szükséges foszfátból is hiány mutatkozik, ami az ATP szintézis csökkenésével jár.

Végző soron az említett hatások az AMP bontás fokozódásához vezetnek, csökken a purin nukleotidok mennyisége, nő a vérplazma húgysav koncentrációja, mely rossz oldhatósága miatt emberben és főemlősökben köszvény kialakulásához vezet.

2.4. A glükóz és a fruktóz hatása a testösszetétel és testzsír alakulására, nemek közötti különbségek a szénhidrát metabolizmusban

2. 4.1. A testösszetétel és a testzsír vizsgálata

A két monoszacharid összehasonlítása a testösszetétel, tömeggyarapodás szempontjából széles körben vizsgált. Rágcsáló vizsgálatokban alapvetően nem mutatkozik szignifikáns eltérés a fruktóz és a glükóz alapú takarmányokkal táplált csoportok között a hasított karkasz összetételében [10].

A basalis thermogenesis [18], illetve a fehér és barna zsírszövet mennyisége, és arányai is hasonlóan alakulnak a fruktóz és a glükóz diéták összehasonlításában. Fontos figyelembe venni, hogy az említett kísérletekben a fruktózt és a glükózt külön-külön vizsgálták, valamint azt, hogy az állatok táplálása nem ad libitum zajlott az elhízásból fakadó, hőtermelést befolyásoló torzító tényezők kiküszöbölése végett.

Ezzel szemben néhány eredmény a fehér zsírszövet növekedéséről számol be a fruktóz tartalmú diéták vizsgálata során rágcsálókban [19]. Az utóbbi elbírálásánál figyelembe kell vennünk, hogy a fokozott zsírlerakódást kimutató kísérletben jellemzően ad libitum táplálást alkalmaztak [19]. Az adott fajták közötti genetikai különbségek a különböző kísérletek során eltérő életkorok, a fogyasztott takarmányok összetétele, a fruktóz által kiváltott leptin rezisztenciával szembeni fogékonyság fajtánként különböző lehet.

Maga a képződött zsír eloszlása között is kimutathatók különbségek a fruktóz és a glükóz vizsgálata során. A fruktóz elsősorban a zsigerekben fokozza a fehér zsírszövet beépülését, szemben a glükózzal, mely esetben a subcutan zsírdepók építése dominál [11].

2.4.2. Szénhidrátok metabolikus hatásainak ivari különbségei

A különböző szénhidrátok, elsősorban a fruktóz tartalmú diéták során megfigyelhető metabolikus zavarok, mint hyperinzulinaemia, inzulin rezisztencia, dyslipidaemia, valamint az emelkedett vérnyomás értékek nemenként eltérő mértékben jelentkeznek. Nőstény patkányokon végzett vizsgálatokból kiderült, hogy a fruktóz tartalmú diéták nem okoznak szignifikáns különbséget a vérnyomás és az egyéb metabolikus paraméterek esetén, standard, keményítő vagy glükóz alapú csoportokkal összehasonlítva. Ovariectomiát követően azonban jelentős különbségek alakulnak ki a különböző csoportok között [18]. Az előbbieket figyelembe véve feltételezhető, hogy a női nemi hormonoknak jelentős befolyása lehet az anyagcserére, és védhetnek a fruktóz diéták során megfigyelhető metabolikus és érrendszeri betegségektől.

2.4.2.1. A szénhidrát metabolizmus nemenkénti különbségei

Hím patkányokon végzett kísérletekből kiderül, hogy a magas szacharóz tartalmú diétán tartott állatoknál hypertrigliceridaemia, és inzulin rezisztencia alakul ki. Nőstény egyedekben a fenti elváltozások nem tapasztalhatók [20]. Kimutatták azt is, hogy a nem ivarérett egyedek esetén a magas szacharóz, vagy fruktóz tartalmú diéta egyaránt vérnyomás emelkedést okoz mindkét nemben [21], ami ivarérett egyedekben már csak a hímek esetén figyelhető meg.

A fruktóz tartalmú diétáknak önmagában nincs hatásuk a testtömeg alakulására, a felvett táplálék és fogyasztott ivóvíz mennyiségére, egyik ivarban sem a hagyományos keményítő alapú étrendhez képest [18].

A metabolikus paraméterek vonatkozásában hím állatok esetén a triglicerid koncentrációk többszöröse a fruktózzal táplált egyedekben a keményítővel etetett csoporthoz képest. Nőstény egyedekben a fent említett eltérés nem mutatható ki. Hasonló figyelhető meg a vérnyomások alakulásában, ahol hímekben pár hétig tartó fruktóz diéta szignifikánsan növelte a vérnyomás értékeket, míg nőstényekben csak a korral járó fiziológiás emelkedést figyeltek meg [18].

2.4.2.2. Az ivartalanítás hatása a szénhidrát metabolizmusra

Amennyiben ivaros és ivartalanított nőstényeket vetünk össze, a testtömeg jelentős növekedése figyelhető meg az ivartalanított csoportban az ivaros egyedekhez képest. Önmagában a fruktóz jelenléte, vagy hiánya nincs szignifikáns befolyással a testsúly alakulására. Hyperinzulinaemia és emelkedett vérnyomás csak abban az esetben alakul ki, ha

ovariectomizált nőstényeket emelt fruktóz tartalmú táppal etetnek. Önállóan tehát az ivartalanítás, vagy a fruktóz diéta a nőstényekben nem okoz jelentős metabolikus változásokat. Ugyanakkor az inzulin koncentrációk emelkedése és az inzulin szenzitivitás csökkenése mind ivaros, mind ivartalanított egyedekben megfigyelhető a fruktóz diétát követő csoportokban [18].

A nemi különbségek alapja egyrészt a hím egyedekben a fruktóz metabolikus hatásait erősítő valamely mechanizmus lehet, másrészt a nőstényekben jelenlévő valamely védő mechanizmus, amely, mint az előbbi vizsgálatok valószínűsítik, hormonális alapon nyugszik, és főleg az ösztrogén védő hatásának tudható be. Ezt támasztja alá, hogy juvenilis nőstények nem védettek a fruktóz diéták során fellépő magas vérnyomással szemben. Az ösztrogén jótékony hatását igazolták a lipoprotein szintézis, az inzulin kiválasztás és érzékenység, valamint a glükóz metabolizmus alakulását vizsgáló kutatások során [21].

Az ösztrogén javítja az inzulinra adott választ a májban, a fehér zsírszövetben, és az izomszövetben is, amely szövetekben a glükóz felvétel, glikogén, és lipid szintézis fokozódása figyelhető meg. Bizonyos vizsgálatok szerint az ösztrogén fokozza a máj triglicerid szintézisét, habár ez utóbbi nem szignifikáns mértékű, ugyanakkor magyarázatot adhat arra, hogy miért pont a triglicerid plazma koncentrációjának emelkedése az első klinikai jele a magas fruktóz tartalmú diétáknak [22]. Ebben az esetben a fruktóz és a ösztrogén egymás szinergistáiként fokozzák a máj triglicerid szintézisét. Ez a jelenség azonban elhanyagolható az ösztrogén korábban említett hatásaihoz képest. Az ösztrogén cardiovascularis hatásairól több kutatási anyag is beszámol, melyekben megfigyelhető, hogy ösztrogén hiányában a fruktóz diéta vérnyomás emelkedést okoz, a kontroll csoportokhoz képest. Azonban az is megállapítható, hogy önmagában az ösztrogén hiánya nem okozza az említett elváltozást.

Az ösztrogén védő hatása igazolható, ha ivartalanított egyedeket részesítünk iatrogen hormon kiegészítésben, mely esetben a korábban fruktóz diéta során kimutatott vérnyomás emelkedés megszűnik [23]. Az ösztrogén védő szerepe a magas vérnyomás és a metabolikus zavarokkal szemben azon alapul, hogy védelmet nyújt a hyperinzulinaemia és az inzulin rezisztencia ellen, amit az a tény is alátámaszt, hogy még tartós inzulin kezeléssel sem lehetett inzulin rezisztenciát kialakítani normál ösztrogén szinttel rendelkező patkányokban.

Az említett összefüggések megmagyarázzák a nemek közötti különbség alapjait, megvilágítják a kapcsolatot a szénhidrát metabolizmus és annak hormonális regulációja között.

2.5. A leptin metabolikus szerepe, a fruktóz és a glükóz hatása a leptin anyagcserére, a leptin rezisztencia kialakulásának okai és következményei

2.5.1. A leptin szerepe az anyagcserében

A leptin fontos zsírszövet eredetű hormon, mely a testsúly kontrollálásában, az anyagcsere intenzitás szabályozásában játszik szerepet. A leptin fent említett hatásai azonban sérülhetnek kóros elhízottság, táplálkozási tényezők, vagy genetikai rendellenességek, mint az ún. „ob” gén mutációja során. A leptin az obesity gén expressziós terméke [24], mely gátolja az elhízást, fokozza az energia felhasználást. Ezen tulajdonságán alapul, hogy emberben felhasználható a leptin hiányos betegek monoterápiás gyógyszereként, az elhízás kezelésében.

Ennek fényében különösen meglepőnek tűnik, hogy kórosan elhízott emberek, illetve rágcsálók vérében kiemelkedően magas leptin koncentrációk mérhetők [25, 26].

A fenti jelenség magyarázata, hogy fokozódó elhízás során a leptin termelés növekedése és tartósan magas koncentrációja az eredeti, súlynövekedést gátló hatás kiesését okozza, azaz a leptin hatékonysága jelentősen romlik. Ezt a jelenséget nevezzük leptin rezisztenciának [26, 27].

A rezisztencia egyik oka lehet, hogy a leptin képtelen kapcsolódni a célsejt receptorához az agyban, melyet perifériás rezisztenciának nevezünk [28]. Ez utóbbit elősegíti az emelkedett plazma triglicerid koncentráció, mely gátolja a leptin átjutását a véragygáton [29].

A leptin rezisztencia másik formája, hogy a receptorhoz kapcsolódott leptin szabálytalan, csökkent sejtszintű választ eredményez, melyet centrális rezisztenciának nevezünk [30, 31]. Ebben az esetben az ún. STAT3 transzkripciós fehérje foszforilációja, illetve kötő fehérjéjének aktivitása kimutathatóan csökken, és romlik a melanocortin kiválasztás [30]. Elhízott rágcsálók esetén a leptin rezisztencia bevezető szakasza a perifériás rezisztencia, melyet később a centrális rezisztencia követ. Feltételezhetően a táplálkozási eredetű rezisztencia reverzibilis, a nutritív tényezők korrigálásával kiküszöbölhető.

2.5.2. A leptin és az elhízás kapcsolata

Számos vizsgálatból kiderül, hogy a leptin rezisztencia fontos predispozíciós tényezője az ún. „diet induced obesity” diéta által kiváltott elhízásnak [33], mely lényege, hogy a kialakult leptin rezisztencia nem nyilvánul meg mindaddig, amíg a vizsgált egyedek nem váltanak magas zsírtartalmú diétára, mely esetben azonban fokozódó elhízást tapasztalhatunk a nem leptin rezisztens csoportokhoz képest [34]. Leptin antagonisták alkalmazása rágcsálók esetén elhízáshoz vezet, mind a hagyományos, mind a magas

zsírtartalmú diéták esetén, csakúgy, mint a leptin receptorok örökletes hibái [33]. Amellett, hogy a leptin rezisztencia elhízáshoz vezet, a fordított eset is igaz: az elhízás során a nagyobb mennyiségű zsírszövetből több leptin szabadul fel, ami tompítja a központi idegrendszerben a leptin iránti érzékenységet [33].

2.5.3. Kapcsolat a különböző szénhidrátok és a leptin rezisztencia között

Az elhízás komplex metabolikus betegség, melynek egyik kiemelkedő faktora a leptin rezisztencia. Számos vizsgálat feltételez bizonyos összefüggést a hosszú ideig fogyasztott fruktóz tartalmú diéták és az elhízás között [28]. A fruktóz adagolás során megfigyelhető leptin rezisztencia lehet a kapcsolat az említett szénhidrát és a súlygyarapodás között [33]. Számos vizsgálat során megfigyelhető a korábban említett leptin rezisztencia kialakulása fruktóz diéta során, melynek egyik oka a fruktóz triglicerid koncentrációt növelő hatása. A magas triglicerid szint a korábban leírt módon perifériás rezisztenciát okoz [29], a későbbi vizsgálatokban pedig a centrális rezisztenciára utaló STAT3 fehérje csökkent foszforilációja is kimutatható. Iatrogén leptin kezelések hatását vizsgálva a fruktóz diéta során kialakult rezisztens csoportokban semmilyen csökkenés nem mutatkozott az energia felvételben, míg a keményítő alapú csoportokban lényeges csökkenést írtak le [34].

Mindennek ellenére a fruktóz diéta során leptin rezisztenssé vált egyedek a triglicerid és a húgysav koncentráció emelkedésén kívül nem mutattak eltérést a kontroll csoportokkal összehasonlítva a metabolikus paraméterek vizsgálata, a testtömegek, és testzsír százalék összehasonlítása során [34].

A leptin rezisztencia jelentősége akkor lesz nyilvánvaló, ha a magas zsírtartalmú diéták hatását vizsgáljuk a tompult leptin érzékenységet mutató rágcsálókön. Ebben az esetben számos eredmény a rezisztens állatok drasztikus súlygyarapodásáról, és étvágyfokozódásáról számol be a fruktóz mentes táppal etetett kontroll csoporthoz képest [34].

A fentieket áttekintve látható, hogy a fruktóz fogyasztás miként okoz ún. „csendes” leptin rezisztenciát, anélkül, hogy a metabolikus paraméterek, és a testsúly lényeges változása megfigyelhető lenne. Az utóbbi jelenség a keményítő és glükóz diéták során nem alakul ki. A fruktóz elhízásra gyakorolt hatása tehát közvetett, és a leptin érzékenység centrális és perifériás tompításából fakad, mely magas zsírtartalmú diéták során mutatkozik, fokozódó elhízást okozva.

3. Anyag és módszer

3.1. Kísérleti állatok

A kísérletet 66 Wistar CRL:(WI) BR 8 hetes nőstény patkánnyal végeztük. Az állatokat a Toxi-coop KKT-től (Bp., X. Cserkesz u.) szereztük be.

3.2. Takarmányok

Az állatok szükségletének megfelelő kísérleti tápok az Intézet laboratóriumában állítottuk elő az Amerikai Táplálkozástudományi Intézet (American Institute of Nutrition, AIN) ajánlása alapján. A tápok összetételét a 3. 1. táblázatban foglaltuk össze. A táblázatból is látható, hogy a takarmányok fehérje- és energiatartalma - ennek következményeként azok fehérje/energia aránya- megegyezett, eltérés csak a szénhidrát minőségében (arányában) volt.

3.1. táblázat

A kísérleti tápok összetétele

	Kísérleti csoportok					
Összetevők, %	K	G100	G75+F25	G50+F50	G25+F75	F100
Kazein (83,8 % nyersfehérje)	10	10	10	10	10	10
Tejfehérje izolátum (84,1 % nyersfehérje)	10	10	10	10	10	10
Kukoricacsíraolaj	5	5	5	5	5	5
Cellulóz	5	5	5	5	5	5
AIN-93G ásványianyag keverék	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
AIN-93VX vitamin keverék	1	1	1	1	1	1
Egyéb kiegészítés (CYS, MET, kolin- klorid)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Szénhidrátforrás összesen (keményítő, glükóz, fruktóz)	65	65	65	65	65	65
Szénhidrátforrás (az összes szénhidrát százalékában)						
Kukoricakeményítő	100	0	0	0	0	0
Glükóz	0	100	75	50	25	0
Fruktóz	0	0	25	50	75	100

A tápok összeállításához felhasznált összetevőket (kazein, tejfehérje-izolátum, fruktóz, glükóz, cellulóz, kukoricakeményítő, kukoricacsíra-olaj) kiskereskedelmi forgalomból szereztük be. Az ásványianyag- és vitaminkeveréket az AIN által ajánlott összetétel szerint az intézet laboratóriumában kevertük.

3.3. Módszerek

3.3.1. A kísérlet elrendezése és folyamata

A patkányokat 4 nap szoktatás után testsúly szerint hat, 11-11 állatból álló csoportba osztottuk oly módon, hogy a csoportok átlagos kezdő súlya lehetőleg azonos, a csoportokon belüli szórás pedig minimális legyen.

A hat csoportot a továbbiakban az alábbiak szerint jelöltük:

- K csoport (szénhidrátforrás 100% kukoricakeményítő)
- G100 csoport (szénhidrátforrás 100% glükóz)
- G75-F25 csoport (szénhidrátforrás 75% glükóz + 25% fruktóz)
- G50-F50 csoport (szénhidrátforrás 50% glükóz + 50% fruktóz)
- G25-F75 csoport (szénhidrátforrás 25% glükóz + 75% fruktóz)
- F100 csoport (szénhidrátforrás 100% fruktóz)

Az állatokat egyedi ketrecekben helyeztük el és 24°C-os teremhőmérsékletet biztosítottunk a kísérlet alatt. A takarmány és az ivóvíz *ad libitum* állt rendelkezésre.

Az állatok testsúlyát és takarmányfelvételét a 7., 14., 21. és 28. napon egyedileg mértük.

A kísérlet induló napján az állatokat 100 µg ovalbumin, 100 µl inkomplett Freund adjuváns és 100 µl foszfát puffer oldat szuszpenziójával subcutan immunizáltuk.

A 14. napon valamennyi állattól vért vettünk az immunválasz intenzitásának meghatározására. A vért az éterrel bódított állatok belső szemgödri vénás öbléből üveg mikropapillárisal vettük. A vérmintákat centrifugáltuk (10 perc, 4°C, 1000 g), majd a vérszérumot hűtve juttattuk el a vizsgáló laboratóriumig.

A vérvétel után valamennyi állatot újra immunizáltuk.

A 28. napon ismét vért vettünk valamennyi állattól (immunológiai, biokémiai és hormonanalitikai vizsgálatokhoz). A vérvétel módja és a minták kezelése a 14. naphoz hasonló volt. Ezután az állatokat felboncoltuk, meghatároztuk az üres test-, a máj, a bél és a vizsцерális zsír tömegét. Csoportonként 6-6 állatot mélyfagyasztottunk a későbbi testösszetétel meghatározáshoz.

3.3.2. *Biokémiai paraméterek*

A vérszérum glükóz-, koleszterin-, triglicerid-, fruktózamin koncentrációját és a laktát-dehidrogenáz aktivitását a Kar Kórélettani és Diagnosztikai Laboratóriumában fotometriás reakciókkal, automata nedves kémiai analizátorral (Olympus 400, Olympus, Hamburg, Németország) határozták meg.

3.3.3. *Inzulin és kortikoszteron*

A minták inzulin- és kortikoszteron szintjét a Kar Szülészeti és Szaporodásbiológiai tanszékének izotóp és endokrinológiai laboratóriumában határozták meg radio-immuno-assay (RIA) módszerrel. Az inzulinszint mérése RIA1253 Insulin (DRG International) teszttel, a kortikoszteron meghatározás a laboratórium saját fejlesztésű módszerével („home made assay”) történt.

3.3.4. *Immunválasz intenzitása*

A vizsgálatot a Kar Járványtani és Mikrobiológiai tanszékén végezték ELISA-teszt segítségével a szabvány protokollokat követve. Az értékelés Multiskan EX eszközzel 450 nm-en történt.

3.3.5. *Szervek kémiai összetétele, testösszetétel*

A mélyhűtött szerveket (máj, bél), illetve testeket ipari húsdarálón ledaráltuk, homogenizáltuk, majd 50°C-on, 48 órán át szárítottuk. A szárított mintákat ismételt homogenizáltuk, és Soxhlet extraktorban az MSZ 6830-6:1984 „Nyerszsírtartalom meghatározása dietil-éteres extrahálással” szabvány szerint zsírtalanítottuk. A zsírtalanított minták további analízise az alábbi fenti szabványok szerint történt.

MSZ ISO 6496:1993 Takarmányok nedvességtartalmának meghatározása

MSZ 6830-4:1981 Nitrogéntartalom meghatározása makro-Kjeldahl módszerrel a nyersfehérje-tartalom meghatározásához

MSZ ISO 5984:1992 Takarmányok nyershamutartalmának meghatározása

3.3.6. *Statisztikai analízis*

Az eredmények statisztikai értékeléséhez (ANOVA) részben a Microsoft Office 2007 programcsomagba integrált EXCEL programot, részben az IBM SPSS Statistics V21-es programot használtuk.

3.4. Állatvédelem

A kísérletben résztvevő állatok tartási körülményei és a vérvételek lebonyolítása megfeleltek az EGK 86/609 irányelvében foglaltaknak. A kísérletet a hatályos magyar állatvédelmi törvényben (XXVIII/1998-FVM), illetve a 40/2013-as kormányrendeletben ("a Kormány rendelete az állatkísérletekről") foglaltak szerint folytattuk le.

A kísérlet keretengedély száma: 22.1/5/003/2010, a MÁB kari engedélyszáma: 53/2013.

4. Eredmények

Súlygyarapodás

Megfigyelhető, hogy a keményítő csoporténál valamennyi csoport átlag testsúlya nagyobb. Körvonalazható egy trend a testsúly emelkedés és a tápok fruktóz tartalmának növekedése közt. A csoportok közötti különbség nem szignifikáns. Az egyes csoportokban mért testsúlyokat a 4.1. táblázat foglalja össze.

4.1. táblázat

A kísérleti állatok testsúlya a kísérlet 28. napján, g

	Szénhidrátforrás a tápban					
	Keményítő	G100+F0	G75+F25	G50+F50	G25+F75	G0+F100
Csoportátlag (n=11)	229,1	234,2	239,3	236,2	236,1	240,3
szórás	14,6	14,1	21,6	17,0	12,9	20,7

Takarmányfogyasztás

A napi takarmányfelvétel 100 g testsúlyra vonatkoztatva nem mutat szignifikáns különbséget a csoportok között, azonban megfigyelhető, hogy a keményítő csoporthoz ($9,61 \pm 1,22$ g/nap/100 g testtömeg; n=11) képest az egyszerű monoszacharidot fogyasztó állatok takarmányfelvétele $10,2 \pm 0,89$ g/nap/100 g testtömeg; n=55) emelkedett.

Inzulin

Az állatok közötti nagy egyedi különbségek miatt nem rajzolódik ki szignifikáns összefüggés a tápok fruktóz tartalma és a mért inzulin koncentrációk között. Megfigyelhető, hogy a G100 csoportban mért inzulin válasz meghaladja a F100 csoport értékeit, azonban az egyedi eltérések miatt a különbség nem szignifikáns. A csoportok átlag inzulin értékeit a 4.2. táblázat ismerteti.

4.2. táblázat

A kísérleti csoportok inzulinértékei (ng/ml)

	Szénhidrátforrás a tápban					
	Keményítő	G100+F0	G75+F25	G50+F50	G25+F75	G0+F100
Csoportátlag (n=11)	0,41	0,43	0,33	0,32	0,40	0,35
szórás	0,22	0,23	0,16	0,13	0,24	0,15

Szérum glükóz

Szignifikáns összefüggés mutatható ki a tápok fruktóz tartalma és a vércukorszint alakulása között (korrelációs $r = 0,977$). A megfigyelhető trenden kívül az egyes csoportok között is szignifikáns különbség van a szérum glükóz értékekben. A keményítő és a G100 csoport vércukor értékei között nincs szignifikáns különbség. A vércukor koncentrációk alakulását a 4.3. táblázat ismerteti.

4.3. táblázat

Az egyes csoportok szérum glükóz értékei (mmol/l)

	Szénhidrátforrás a tápban					
	Keményítő	G100+F0	G75+F25	G50+F50	G25+F75	G0+F100
Csoportátlag (n=11)	18,1	17,7	19,0	19,7	21,2	23,7
szórás	2,95	3,24	4,14	4,12	3,27	2,57

Szérum koleszterin

Szoros pozitív korreláció van a szérum koleszterin, és a tápok fruktóz tartalma között (korrelációs $r = 0,915$). A keményítő csoportban mérhetők a legalacsonyabb értékek, a keményítő és a G100 csoport között nincs szignifikáns különbség. A G100 és F100 csoport közötti különbség szignifikáns. A csoportok közötti koleszterin szint alakulását a 4.4. táblázat foglalja össze.

4.4. táblázat

Az egyes csoportok szérum koleszterin értékei (mmol/l)

	Szénhidrátforrás a tápban					
	Keményítő	G100+F0	G75+F25	G50+F50	G25+F75	G0+F100
Csoportátlag (n=11)	1,65	1,71	1,68	1,74	1,80	1,89
szórás	0,29	0,37	0,31	0,22	0,38	0,35

Szérum triglicerid

A tápok fruktóz tartalma és a szérum triglicerid koncentrációja között szignifikáns kapcsolat figyelhető meg (korrelációs $r = 0,962$). A keményítő csoport, valamint a G100 csoport közötti

különbség nem szignifikáns. A G100 és F100, ezen kívül a G50+F50 és az F100 csoport között is erős, szignifikáns különbség mérhető. A csoportokban mért triglicerid koncentrációkat a 4.5. táblázat foglalja össze.

4.5. táblázat

Az egyes csoportok szérumban mért triglicerid értékei (mmol/l)

	Szénhidrátforrás a tápban					
	Keményítő	G100+F0	G75+F25	G50+F50	G25+F75	G0+F100
Csoportátlag (n=11)	0,76	0,61	0,61	0,75	0,91	1,10
szórás	0,39	0,32	0,24	0,41	0,46	0,42

Szérumban mért LDH

A tápok fruktóz tartalma és a szérumban mért LDH (laktát-dehidrogenáz) aktivitás között negatív korreláció figyelhető meg. A szérumban mért LDH értékeit a 4.6. táblázat mutatja be.

4.6. táblázat

Az egyes csoportok szérumban mért LDH értékei (U/l)

	Szénhidrátforrás a tápban					
	Keményítő	G100+F0	G75+F25	G50+F50	G25+F75	G0+F100
Csoportátlag (n=11)	629,9	699,5	676,5	568,2	567,7	460,6
szórás	314,0	511,1	380,5	438,0	264,3	233,9

Szérumban mért fruktózamin (μmol/l)

A tápok fruktóz tartalma és a szérumban mért fruktózamin koncentrációja között negatív összefüggés figyelhető meg. A keményítő és a G100 csoport közötti különbség nem szignifikáns. A G100 és F100 csoport közötti eltérés szignifikáns különbséget mutat. A különböző csoportokban mért fruktózamin koncentrációkat a 4.7. táblázat foglalja össze.

4.7. táblázat

Az egyes csoportok szérumban fruktózamin értékeinek összehasonlítása ($\mu\text{mol/l}$)

	Szénhidrátforrás a tápban					
	Keményítő	G100+F0	G75+F25	G50+F50	G25+F75	G0+F100
Csoportátlag (n=11)	507,0	512,0	478,8	449,7	450,3	412,4
szórás	112,8	168,9	110,9	102,4	80,9	78,8

Az immunválasz vizsgálata

Az egyes csoportok ellenanyag termelése között sem az első, sem a második immunizálást követően nem volt jelentős különbség.

A máj tömege (g)

A máj tömegek és a tápok fruktóztartalma között szignifikáns pozitív összefüggés mutatható ki. A G100 és F100 csoport között kiemelkedően nagy különbség mérhető. Ugyanez az eredmény detektálható 100 g testtömegre vetített májtömegek vizsgálatánál is. A májtömegek és a különböző szénhidrátok közötti összefüggéseket a 4.8. táblázat foglalja magában.

4.8. táblázat

Az egyes csoportok májának átlagos tömege, g

	Szénhidrátforrás a tápban					
	Keményítő	G100+F0	G75+F25	G50+F50	G25+F75	G0+F100
Csoportátlag (n=11)	8,54	8,20	9,22	8,77	9,23	11,02
szórás	1,50	1,35	1,84	2,06	1,22	0,86

A máj lipid-, fehérje- és szénhidrát-tartalma

Szignifikáns negatív korreláció figyelhető meg a tápok fruktóztartalma és a máj lipidtartalma között. A keményítő és a G100 csoport között nincs szignifikáns különbség. A G100 és G25+F75, valamint a G100 és F100 csoport közötti különbség szignifikáns. Az egyes csoportok máj lipidtartalma és a szénhidráttípusok közötti összefüggést a 4.9. táblázat mutatja.

4.9. táblázat

Az egyes csoportok májának lipidkoncentrációi (g/100 g máj sz.a.)

	Szénhidrátforrás a tápban					
	Keményítő	G100+F0	G75+F25	G50+F50	G25+F75	G0+F100
Csoportátlag (n=11)	8,39	8,40	7,54	7,22	6,68	6,48
szórás	1,92	1,68	2,17	1,43	1,53	0,70

Megfigyelhető, hogy amíg a tápokban valamely mennyiségben glükóz van jelen a fruktóz mellett a máj nitrogénmentes kivonható anyag (n.m.k.a.) tartalma fokozatosan csökken. Az F100 csoportban a máj n.m.k.a.-tartalma enyhén megemelkedik. A különbség az egyedi eltérések miatt nem szignifikáns.

A máj fehérjetartalma és az etetett szénhidrátok minősége és mennyisége között nem mutatható ki szignifikáns összefüggés.

Bél szárazanyag- és nyerszsírtartalma (g)

Kimutatható szignifikáns különbséget találtunk a bél szárazanyag-tartalom tekintetében a keményítő és G100, valamint a G100 és F100 csoport között. A különböző csoportokban mért értékek a 4.10. táblázatból olvashatók le.

4.10. táblázat

Az egyes csoportok bél szárazanyag tartalmának összehasonlítása (g)

	Szénhidrátforrás a tápban					
	Keményítő	G100+F0	G75+F25	G50+F50	G25+F75	G0+F100
Csoportátlag (n=11)	8,86	10,12	10,84	9,98	10,78	12,68
szórás	3,15	2,37	1,87	1,93	1,56	1,61

A bél nyerszsír tartalma valamint a tápok fruktóz tartalma között nem volt kimutatható összefüggés.

A zsigerelt test tömege és összetétele

A tápok fruktóz tartalma, valamint az üres test tömege között nem mutatható ki jelentős összefüggés. A keményítő és G100, valamint a G100 és F100 csoportok közötti különbség elhanyagolható.

Megfigyelhető, hogy a keményítő diétán tartott csoportban a szárazanyag tartalom átlagosan 5 százalékkal alacsonyabb, mint a G100 csoportban, azonban a különbség nem szignifikáns. A G100 és F100 csoport között nem mérhető szignifikáns különbség.

A fruktózkoncentráció növekedésével párhuzamosan megfigyelhető a zsigerelt test zsírtartalmának enyhe emelkedése, azonban az emelkedés nem szignifikáns.

A tápok szénhidrátforrásának mennyisége és minősége, valamint a zsigerelt test fehérje- és hamutartalma közt nincs szignifikáns összefüggés.

Teljes testzsír (g/100 g száraz testre vonatkoztatva)

Megfigyelhető hogy a fruktózkoncentrációk emelkedése a testzsír növekedésével jár, de a két paraméter közötti összefüggés nem szignifikáns.

Viscerális zsír (g/100 g száraz testre vonatkoztatva)

A viscerális zsír valamint a tápok fruktóztartalma közötti összefüggés nem szignifikáns, ugyanakkor itt is megfigyelhető a korábban leírt zsírmennyiség emelkedése a nagyobb fruktóz koncentrációjú tápok esetén.

Retroperitoneális zsír (g/100 g száraz testre vonatkoztatva)

A mért paraméterek szerint szignifikáns különbség mutatható ki a G100 valamint az F100 csoport retroperitoneális zsírraktárainak összehasonlításakor (1,41 vs 2,17 g/100g száraz test; $p < 0,05$). A tápok fruktóztartalma, valamint a retroperitoneális zsír növekedése közötti összefüggés nem szignifikáns, azonban a magasabb fruktóz tartalmú tápot fogyasztó csoportokban az értékek emelkedését lehet megfigyelni. A csoportokban mért értékeket az 4.11. táblázat foglalja össze.

4.11. táblázat

Az egyes csoportok retroperitoneális zsírmennyiségének összehasonlítása (g/100 g száraz test)

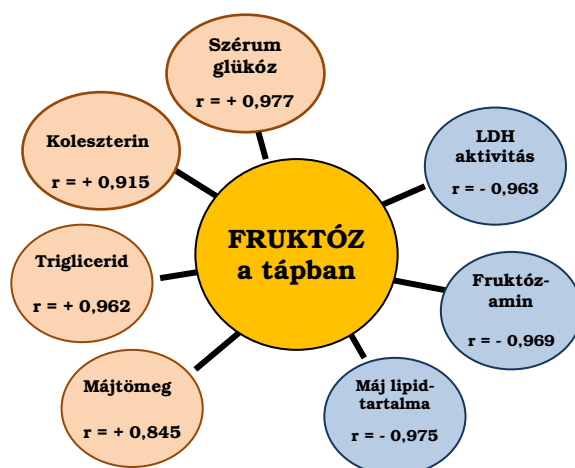
	Szénhidrátforrás a tápban					
	Keményítő	G100+F0	G75+F25	G50+F50	G25+F75	G0+F100
Csoportátlag (n=11)	1,13^a	1,41^a	2,25^b	1,72^a	1,79^a	2,17^b
szórás	0,74	0,41	0,58	0,61	0,30	0,80

^{a, b} A különböző betűvel jelölt átlag értékek közötti eltérés szignifikáns ($P < 0,05$)

5. Diszkusszió

Az állatok súlygyarapodása, valamint takarmányfelvétele és a tápok fruktóz tartalma között nem volt szignifikáns kapcsolat, ugyanakkor megfigyeltük, hogy a monoszacharidokat fogyasztott csoportok átlagos takarmány felvétele ($10,2 \pm 0,89$ g/nap/100 g testtömeg $n=55$) szignifikánsan több volt a keményítőt fogyasztókhoz ($9,61 \pm 1,5$ g/nap/100 g testtömeg $n=11$) képest.

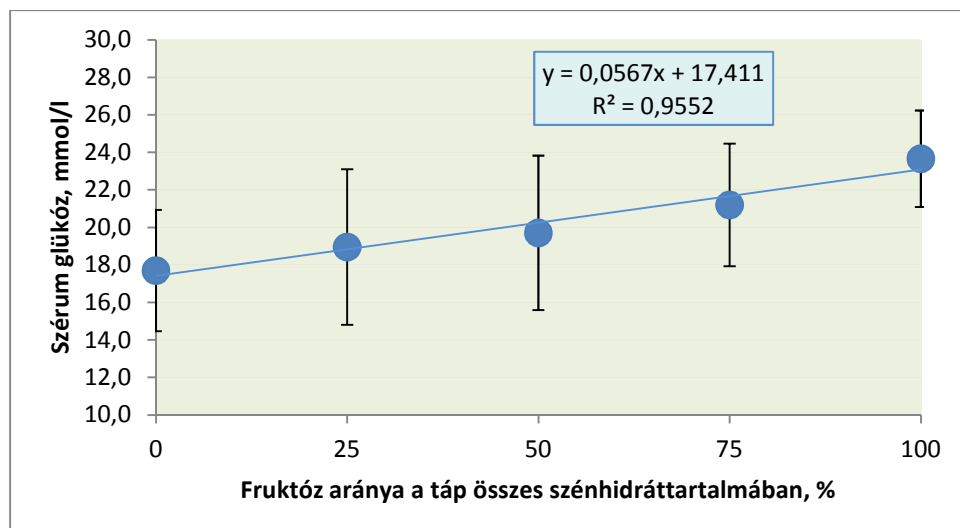
A tápok fruktóz tartalma szignifikáns pozitív összefüggést mutatott az állatok vércukor szintjével ($r=0,977$), koleszterin- ($r=0,915$), valamint triglicerid- ($r=0,962$) értékeivel, a máj tömegével ($r=0,845$). A fruktóztartalom a máj lipidtartalmával ($r= - 0,975$), a szérum LDH ($r= - 0,963$) aktivitásával és a fruktózamin koncentrációjával ($r= - 0,969$) szignifikáns negatív összefüggésben volt (5.1. ábra).



5.1. ábra

A takarmány fruktóztartalma és egyes mért paraméterek közti összefüggés

Az egyes csoportok vércukor értékeit összehasonlítva megállapítható, hogy a keményítő ($18,12 \pm 2,95$ mmol/l) és a G100 csoport ($17,70 \pm 3,24$ mmol/l) szérum glükóz értékei nem térnek el jelentősen egymástól. Ha a vércukor szinteket a tápok fruktóztartalmának tükrében vizsgáltuk, akkor Thorburn és mtsai [10] és Zavaroni és mtsaihoz [9] hasonlóan szignifikáns pozitív összefüggést találtunk a fruktóztartalom emelkedése és a vércukorszint között (5.2. ábra).



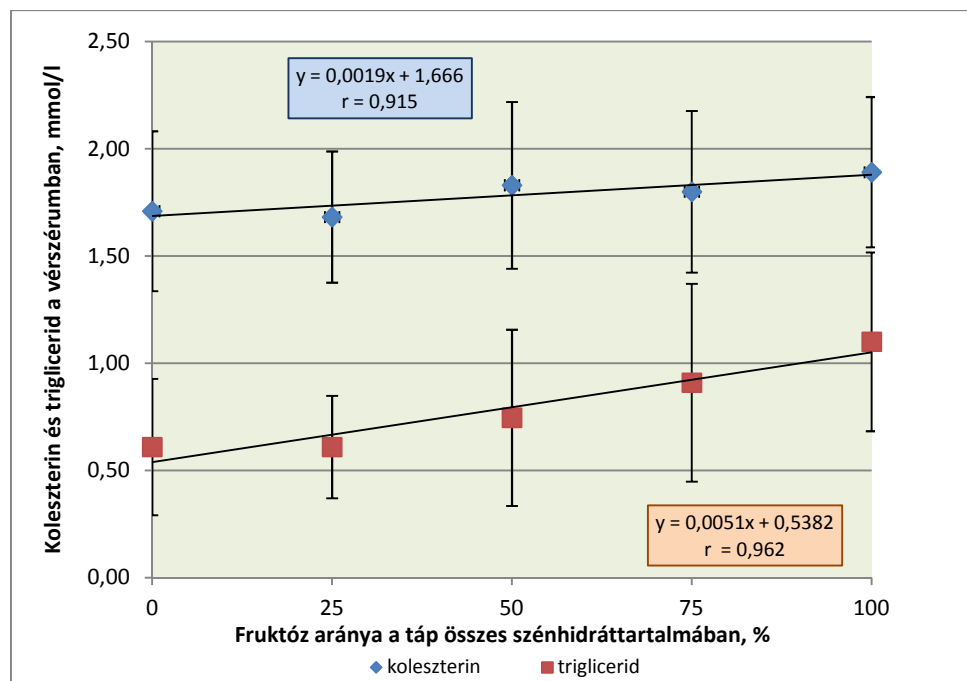
5.2. ábra

A vérszérum glükózkoncentrációja a fruktóz arányának függvényében 4 hetes etetés után

A jelenség oka egyrészt a fruktóz fokozott átalakulása glükózzá, mely enzimadaptáció következménye, azaz a fruktóz hosszú távú hatásának tekinthető. Másrészt a perifériás szövetek inzulin receptor számának csökkenése, mely a glükóz sejtekbe való mérsékeltebb bejutásához vezet. A jelenségre a lipid metabolizmus áttekintésekor még utalok. Az inzulin rezisztencia következtében a májban, illetve az izomban megfigyelhető fokozott glikogén bontás is hozzájárul a vércukorszint emelkedéséhez, ami az említett szervekben is igazolja az inzulin hatás csökkenését.

A szakirodalomban gyakran találkozunk a szérum inzulin koncentrációjának emelkedésével a fruktóz etetés során [11, 15]. Vizsgálatainkban ez a jelenség nem volt kimutatható.

A lipid anyagcserét tükröző paraméterek vonatkozásában Dekker és mtsai [11], valamint Kelley és mtsaihoz [12] hasonlóan megfigyeltük mind a koleszterin, mind pedig a triglicerid koncentrációjának jelentős emelkedését (5.3. ábra). A paraméterek emelkedése a tápok fruktóz tartalmával arányos.



5.3. ábra

A vérsérum koleszterin és triglicerid értékei a fruktóz arányának függvényében
(4 hetes etetés után)

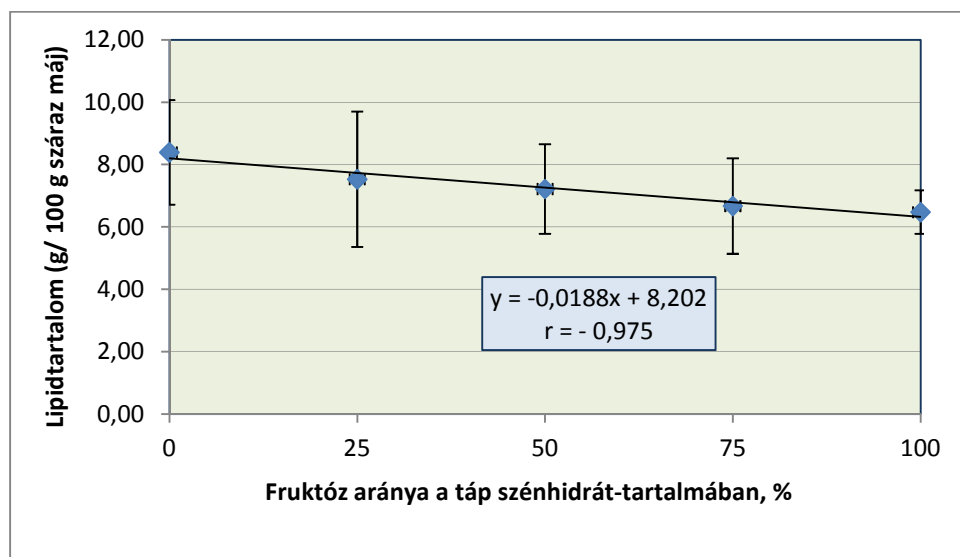
Az emelkedett triglicerid, és koleszterin, valamint a fruktóztartalom kapcsolata egyrészt a fruktóz hatására létrejövő ATP-ADP arány csökkenésében, valamint a fruktózból létrejött piruvát mennyiségének emelkedésében áll [3]. Ezen két folyamat együttesen fokozza a piruvát-dehidrogenáz enzim aktivitását, az acetyl-CoA képződését, ezáltal a lipogenesis folyamatát. A fruktóz önállóan is fontos hatással bír a nem esszenciális zsírsavak, azaz a NEFA sorsára. Irodalmi adatok szerint [3] a fruktóz önállóan is serkentő hatással van a malonil-CoA termelésére, másrészt a tartós fruktóz diétával egy időben megfigyelt megnövekedett inzulin szint is fokozza a malonil-CoA szintézisét. A malonil-CoA a zsírsavakat a mitokondriumba bejuttató enzimet, a palmitoil-transzferáz I-et gátolja, így a zsírsavak nem képesek a mitokondriumba jutni, és ott oxidálódni, ehelyett észterifikálódnak és koleszterinné, illetve trigliceriddé épülnek, mely magyarázatul szolgál a szérumban mért megemelkedett értékeikre. Fontos további szempont a szérumban emelkedő NEFA, koleszterin és triglicerid szintje szempontjából az a jelenség, mely szerint a periférián a megemelkedett triglicerid koncentráció miatt csökken a sejtfelszíni inzulin receptorok száma. Ez a fehér zsírszövet romló glükóz felhasználásához vezet, melynek következtében nő a kibocsátott NEFA mennyisége, ami a fent leírt folyamatokat erősíti.

A laktát-dehidrogenáz (LDH) aktivitás vizsgálata során a tápok fruktóz tartalma és a mért értékek közötti negatív korreláció azzal magyarázható, hogy a fruktózból létrejött

piruvátból az LDH enzim hatására nagy mennyiségű laktát képződik. A laktát koncentrációjának növekedése gátló hatással van az LDH enzim aktivitására, ami jól tükröződik a vizsgálati eredményeinkben.

A fruktózamin koncentráció és a tápok fruktóz tartalma között erős negatív kapcsolat figyelhető meg. Ugyanakkor a vércukorszint a fruktóz tartalommal egyenes arányban növekszik. Jelenlegi vizsgálati eredményeink alapján nem tudunk elfogadható magyarázatot adni arra, hogy a vércukorszint emelkedését miért nem követi a fruktózamin koncentráció emelkedése.

A máj összetételének vizsgálata során megállapítottuk, hogy a tápok fruktóztartalmának növekedésével párhuzamosan szignifikánsan csökkent a máj lipid tartalma (5.4. ábra).



5.4. ábra

**A máj lipidtartalma a fruktóz arányának függvényében
(4 hetes etetés után)**

A lipid mobilizáció magyarázata a fruktóz tartós etetéséből fakadó inzulin rezisztencia, mely következtében fokozódik a lipid mobilizáció a májban.

A máj lipid tartalma a G75-F25, G50-F50, G25-F75 csoportokban a fruktóztartalom növekedésével párhuzamosan folyamatosan csökken. Ennek feltételezhetően az az oka, hogy a glükóz hatására felszabadult inzulin a fruktóz jelenléte mellett csökkent sejtszintű választ vált ki, azaz a zsírsavak épülése helyett a mobilizációs folyamatok dominálnak. A rendellenes inzulin válasz hatása kiegészülhet azon vizsgálati eredményekkel, mely szerint a fruktóz

fokozza a májsejtekben a TNFalpha szintézisét, ami szintén növekvő koleszterin és triglicerid kibocsátást okoz, és jól korrelál a megemelkedett szérumban lipid koncentrációval [12].

Tendenciájában hasonló figyelhető meg a máj nitrogénmentes kivonható anyag tartalmát vizsgálva is.

Stanhope és mtsaihoz [19] hasonlóan a retroperitoneális zsírtartárak szignifikáns különbséget mutatnak a G100 és az F100 csoport adatainak összehasonlítása során. A G100 csoport átlag értéke ($1,41 \pm 0,41$ g/ 100g száraz test) lényegesen kisebb volt az F100 csoport átlag értékénél ($2,17 \pm 0,80$ g/ 100g száraz test). A jelenség hátterében a fruktóz korábban ismertetett lipogenezist serkentő tulajdonsága, és ennek következtében az emelkedett szérumban triglicerid koncentráció állhat, ami elősegíti a fokozott zsírlerakódást. A tápok fruktóztartalma önmagában nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a retroperitoneális zsír mennyiségével, ugyanakkor az adatok elemzése során megfigyelhető (4.11. táblázat), hogy a G75-F25 csoport értékei az összes csoportnál magasabbak. A mért emelkedett értékek megfigyelhetők továbbá a zsigerelt test zsírtartalmának vizsgálata során is. Itt is lehetséges magyarázata lehet a fent említetteknek, hogy a takarmány magas glükóztartalmából (75%) adódó általánosan emelkedett inzulin a fruktózzal együtt elősegíti a retroperitoneális zsír lerakódást, és hogy ez a glükóz-fruktóz arány különösen kedvez a folyamatnak. Sajnos a mi kísérletünkben mért inzulin értékek ezt az elképzelést nem támasztják alá, jelen adataink alapján a jelenségre nem tudunk magyarázatot adni.

Kísérletesen igazolt, hogy a fruktóz diéták által okozott metabolikus változások jóval szembetűnőbbek hím állatokon [20]. Ennek magyarázata, hogy az ösztrogén védő hatása a hím állatokban nem érvényesül. Az említett hormon hatása feltételezhetően abban áll, hogy meggátolja a hyperinzulinaemia kialakulását és megelőzi a sejtek felszínén jelen lévő inzulin receptorok számának csökkenését, ezáltal megőrizve a sejtek inzulin érzékenységét. Noha hím állatokban sokkal szembetűnőbben figyelhető meg a fruktóz etetés káros következménye, szemben Galipeau és mtsai [18] és Horton és mtsai [20] vizsgálataival a mi eredményeinkből kitűnik, hogy még nőstény állatokon is kimutatható a fruktóz káros metabolikus hatása, úgymint a vércukorszint szignifikáns emelkedése, dyslipidaemia és szabálytalan inzulin válasz.

A kísérlet tervezése során fontos szempontnak tartottuk, hogy a glükóz és a fruktóz ne csak önállóan, hanem különböző arányokban szerepeljen az egyes csoportok takarmányában. Ennek oka az volt, hogy a glükóz, valamint a fruktóz hatását vizsgáló tanulmányok az egyes

monoszacharidok hatását önmagukban vizsgálják. El kell gondolkodnunk azonban azon, hogy a mai modern táplálkozásunk során az említett szénhidrátok csak a legritkább esetben vannak jelen a másik nélkül. A glükóz-fruktóz szirupok az élelmiszeripar általánosan használt alapanyagai közé tartoznak, így nem függetleníthetők egymástól.

Kísérleti eredményeinkből feltételezhető, hogy a glükóz jelenléte a fruktóz anyagcserére, testösszetételre gyakorolt hatását módosítja, és a kettejük együttes vizsgálata során nyert eredmények jobban megvilágítják a széles körben előforduló szénhidrát- és lipid anyagcsere- zavarok hátterét.

6. Összefoglalás

Dolgozatomban arra kerestem a választ, hogy a különböző szénhidrátforrások hogyan befolyásolják az állatok súlygyarapodását, a biokémiai paramétereik változását, a szérum glükóz, inzulin, és a kortikoszteron koncentrációját. Vizsgálataink kiterjedtek a vér, valamint a máj lipid-koncentrációjának megfigyelésére, a vizsцерális, retroperitoneális zsírdepók meghatározására, valamint az immunválasz mértékének összehasonlítására a különböző szénhidrátok esetében.

A kísérletet 4 héten keresztül végeztük, 66 nyolc hetes Wistar nőstény patkánnyal. Az állatokat egyedileg helyeztük el, és ad libitum biztosítottuk a takarmányt és az ivóvizet. A csoportok a következők voltak: 1. kontroll csoport (szénhidrátforrás (SZF): 100% keményítő), 2. G100 (SZF: 100% glükóz) 3. G75-F25 (SZF: 75% glükóz+ 25% fruktóz) 4. G50-F50 (SZF: 50% glükóz+50% fruktóz) 5. G25-F75 (SZF: 25% glükóz+ 75% fruktóz) 6. F100 (SZF: 100% fruktóz).

A tápok fehérje-, energia- és zsírtartalma valamennyi csoportban megegyezett, és az adott korú patkányok szükségletének megfelelő mennyiségben tartalmazták a vitaminokat, ásványi anyagokat és esszenciális zsírsavakat.

A különböző csoportokban hetente egyedileg mértük az állatok súlyát és takarmányfogyasztását. A biokémiai paraméterek közül meghatároztuk a szérum glükózt, a fruktóزامint, az összkoleszterin-, a triglicerid- és LDH-szintet, valamint az inzulin és kortikoszteron koncentrációt. Csoportonként 5-5 állatból testösszetétel meghatározást végeztünk. Vizsgáltuk a máj súlyát és összetételét, valamint a perirenális, retroperitoneális, vizsцерális zsír mennyiségét is.

A tápok szénhidráttartalmának típusa az állatok súlygyarapodását nem befolyásolta jelentős mértékben.

Szignifikáns pozitív összefüggést találtunk a tápok fruktóztartalma és az alábbi paraméterek között: szérum koleszterin (+0,915); szérum glükóz (+0,977); szérum triglicerid (+0,962); máj súlya (+0,845)

Szignifikáns negatív korreláció figyelhető meg a tápok fruktóztartalma és az alábbi paraméterek között: LDH (-0,963); máj lipid tartalma (-0,975); szérum fruktóзамin (-0,969)

Az immunválasz vizsgálata során nem volt kimutatható különbség a csoportok között.

A fenti eredményekből kitűnik, hogy a különböző szénhidrátforrások számos, egymástól eltérő biológiai, metabolikus tulajdonsággal rendelkeznek, melyeknek az anyagcserére gyakorolt hatása fontos élelmiszeripari, állatjólléti és gazdasági jelentőséggel bírhat.

Summary

Vértes Ilka: The effect of feeding different carbohydrate sources on the growth and biochemical parameters in rats

In my thesis I tried to find an answer to how different carbohydrate sources affect the weight gain of the animals, changes in their biochemical parameters, and the concentrations of the serum glucose, insulin, and corticosterone. Our study included monitoring of lipid concentrations of the blood and liver, definition of the visceral, retroperitoneal fat depots, and also comparisons of the level of the immune response to various carbohydrates (glucose-fructose ratio).

The study was carried out for 4 weeks, using 66 eight weeks old female Wistar rats. The animals were individually placed and the feed and drinking water were given ad libitum. The groups were as follows: 1. Control group (carbohydrate source (CS): 100% starch), 2. CS: 100% glucose, 3. CS: 75% glucose+ 25% fructose, 4. CS: 50% glucose+ 50% fructose, 5. CS: 25% glucose+ 75% fructose, 6. CS: 100% fructose.

The protein, energy and lipid concentrations of the feed were equal in each group, and contained the adequate amount of vitamins, minerals and essential fatty acids appropriate to the needs of rats of the given age.

The weight gain and feed intake of the animals were individually measured weekly in the different groups. Among the biochemical parameters we measured the serum glucose, fructosamine, total cholesterol, triglycerides (TG) and LDH levels, and also defined the concentrations of the insulin and corticosterone. We carried out determination of body composition of 5 animals per group. We examined the weight and composition of the liver, as well as the amount of the perirenal, retroperitoneal and visceral fat.

The type of carbohydrate content of the diets did not affect the weight gain of the animals significantly.

We found a significant positive correlation between the fructose concentration of the feeds and the following parameters: Serum cholesterol (+0.915); Serum glucose (+0.977); Serum triglyceride (+0.962); Liver weight (+0.845).

We found significant negative correlation between the fructose concentration of the feeds and the following parameters: LDH (-0.963); Liver lipid concentration (-0.975); Serum fructosamine (-0.969).

There was no detectable difference between the groups during the analysis of the immune response.

The above results indicate that different carbohydrate sources have different biological and metabolic properties, and their effect on the metabolism may be significant for the food industry, animal welfare and economy.

7. Irodalomjegyzék

1. Mayes, P. A. (1993): Intermediary metabolism of fructose. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 58(5):754S–765S.
2. Bray, G.A., Nielsen, S.J., Popkin, B.M. (2004): Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(4):537–543.
3. Vuilleumier, S. (1993): Worldwide production of high-fructose syrup and crystalline fructose. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 58(5):733S–736S
4. Edwards, C. M., Todd, J. F., Mahmoudi, M., Wang, Z., Wang, R.M., Ghatei, A. and Bloom, S. R. (1999): Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9-39. *Diabetes*, 48(1):86–93.
5. Sato, Y., Ito, T., Udaka, N., Kanisawa, M, Noguchi, Y., Cushman, S. W. and Satoh, S. (1996): Immunohistochemical localization of facilitated-diffusion glucose transporters in rat pancreatic islets. *Tissue & Cell*, 28(6):637–643.
6. Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Seeley, R. J. and Baskin, D. G. (2000): Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778):661–671.
7. Mueller, W. M., Gregoire, F. M., Stanhope, K. L., Mobbs, C. V., Mizuno, T. M., Warden, C. H., Stern, J. S. and Havel, P. J. (1998): Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Endocrinology*, 139(2):551–558, February 1998.
8. Farooqi, I. S. Keogh, J. M. Kamath, S. Jones, S. Gibson, W. T. Trussell, R. Jebb, S. A., Lip, G. Y. and O’Rahilly, S.(2001): Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature*, 414(6859):34–35, November 2001.
9. Zavaroni, I. , Sander, S., Scott, S. and Reaven, G. M. (1980): Effect of fructose feeding on insulin secretion and insulin action in the rat. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 29(10):970–973, October 1980.
10. Thorburn, A. W., Storlien, L. H., Jenkins, A. B., Khouri, S. and Kraegen, E. W. (1989): Fructose-induced in vivo insulin resistance and elevated plasma triglyceride levels in rats. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 49(6):1155–1163, June 1989.
11. Dekker, M.J., Su, Q., Baker, C., Rutledge, A.C. and Adeli, K. (2010). Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 299(5):E685–E694, November 2010.
12. Kelley, G.L., Allan, G. and Azhar, S. (2004): High dietary fructose induces a hepatic stress response resulting in cholesterol and lipid dysregulation. *Endocrinology*, 145(2):548–555, February 2004.

13. McGarry, J.D. and Foster, D.W.. (1980): Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annual Review of Biochemistry*, 49:395–420.
14. Witters, L.A., Moriarity, D. and Martin, D. B. (1979): Regulation of hepatic acetyl coenzyme A carboxylase by insulin and glucagon. *The Journal of Biological Chemistry*, 254(14):6644–6649, July 1979.
15. Kazumi, T., Vranic, M. and Steiner, G. (1986): Triglyceride kinetics: effects of dietary glucose, sucrose, or fructose alone or with hyperinsulinemia. *The American Journal of Physiology*, 250(3 Pt 1):E325– 330, March 1986.
16. Perheentupa, J. and Raivio, K. (1967): Fructose-induced hyperuricaemia. *The Lancet*, 290(7515):528–531, September 1967
17. Narins, R.G., Weisberg, J.S. and Myers, A.R. (1974): Effects of carbohydrates on uric acid metabolism. *Metabolism*, 23(5):455–465, May 1974.
18. Stanhope, K.L., and Havel, P.J. (2008): Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Current Opinion in Lipidology* 2008, 19:16–24
19. Galipeau, D., Verma, S. and McNeill, J.H. (2002): Female rats are protected against fructose-induced changes in metabolism and blood pressure. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 283(6):H2478–H2484, December 2002.
20. Horton, T.J., Gayles, E.A., Prach, P. A., Koppenhafer, T.A., and Pagliassotti, M. J. (1997): Female rats do not develop sucrose-induced insulin resistance. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 272(5):R1571–R1576, May 1997.
21. Hulman, S. and Falkner, M. J. (1994): The effect of excess dietary sucrose on growth, blood pressure, and metabolism in developing sprague-dawley rats. *Pediatric Research*, 36(1 Pt 1):95–101, July 1994.
22. Haffner, S.M. and Valdez. R. A. (1995): Endogenous sex hormones: impact on lipids, lipoproteins, and insulin. *The American Journal of Medicine*, 98(1A):40S–47S, January 1995.
23. Roberts, C.K., Vaziri, N.D. and Barnard, R.J. (2001): Protective effects of estrogen on gender-specific development of diet-induced hypertension. *Journal of Applied Physiology*, 91(5):2005–2009, November 2001.
24. Zhang, Y., Proenca, R., Barone, M., Leopold, L. and Friedman, J.M. (1994): Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505):425–432, December 1994.
25. Franks, P.W., Brage, S., Luan, J., Ekelund, U., Rahman, M., Farooqi, I.S., Halsall, I., O’Rahilly, S. and Wareham, N.J. (2005): Leptin predicts a worsening of the features of the metabolic syndrome independently of obesity. *Obesity Research*, 13(8):1476–1484, August 2005.

26. Levin, B.E. and Dunn-Meynell, A.A. (2002): Reduced central leptin sensitivity in rats with diet-induced obesity. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 283(4):R941–R948, October 2002.
27. Heymsfield, S. B., Greenberg, A. S., Fujioka, K., Dixon, R. M. Kushner, R., Hunt, T., Lubina, J.A., Patane, J., Self, B., Hunt, P. and McCamish, M. (1999): Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 282(16):1568–1575, October 1999.
28. Banks, W.A. and Farrell, C.A. (2003): Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity is acquired and reversible. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 285(1):E10–E15, July 2003.
29. Banks, W.A., Coon, .B., Robinson, S.M., Moinuddin, A, Shultz, J.M., Nakaoke, R. and Morley, J. A. (2004): Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes*, 53(5):1253–1260, May 2004.
30. Enriori, P.J., Evans,A.E., Sinnayah, P., Jobst, E.E., Tonelli-Lemos, L., Billes, S.K., Glavas, M.M., Grayson, B.E., Perello, M., Nillni, E.A., Grove, K.L. and Cowley, M.A. (2007): Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons. *Cell Metabolism*, 5(3):181–194, March 2007.
31. Myers, M.G., Cowley, M.A. and Münzberg, H. (2008): Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annual Review of Physiology*, 70:537–556.
32. El-Haschimi, K., Pierroz, D. D. , Hileman, S. M , Bjørbaek, C., and Flier, J. S. (2000). Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, 105(12):1827–1832, June 2000.
33. Scarpace, P.J. and Zhang, Y. (2009): Leptin resistance: a predisposing factor for diet-induced obesity. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296(3):R493–R500, March 2009.
34. Shapiro, A., Mu, W., Roncal, C., Cheng, K.Y., Johnson, R.J. and. Scarpace, P.J. (2008):. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 295(5):R1370–R1375, November 2008.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm Andrásófszky Emese tanszéki mérnöknek és Dr. Szabó József professzor úrnak, hogy TDK munkámmal bekapcsolódhattam a téma kutatásába és velük együtt köszönöm a laboratórium és az állatház valamennyi munkatársának a munkám során nyújtott segítséget.

Köszönettel tartozom a témában együttműködő tanszékek munkatársainak, kiemelten Dr. Kulcsár Margit tudományos főmunkatársnak, Dr. Tuboly Tamás professzornak és Dr. Vajdovich Péter egyetemi docensnek.

A vizsgálatok elvégzését a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar 2013. évi Kutató Kari keretének támogatása (KK-UK 12018 sz. kutatókari pályázat) tette lehetővé.