

ارتباط بین مصرف نوشیدنی‌های شیرین با پرفشاری خون و سطح اسیداوریک سرم: مروری بر شواهد اپیدمیولوژیک

سمیه السادات رجایی^۱، احمد اسماعیل زاده^{۲*}

چکیده

مقدمه: فشارخون بالا، شایع‌ترین عامل خطر ساز برای بیماری‌های قلبی عروقی است. در بطن گذر تغذیه‌ای رژیم غذایی ایرانیان طی چند دهه اخیر، مصرف نوشیدنی‌های شیرین نیز افزایش چشم‌گیری یافته است؛ لذا هدف از بررسی حاضر، مروری بر پژوهش‌های انجام شده در زمینه ارتباط بین دریافت نوشیدنی‌های شیرین شده قندی با خطر پرفشاری خون می‌باشد. **روش‌ها:** به این منظور از جستجو در Pub Med بین سال‌های ۱۹۷۰ تا ۲۰۰۹ با کلید واژه‌های Sugar Sweetened Beverages (SSB), Blood pressure, Hypertension, Uric acid, Cardiovascular disease و Soft drink استفاده شد. مطالعات حیوانی و انسانی با طراحی مقطعی، آینده‌نگر و کارآزمایی‌های بالینی در این بررسی وارد شدند.

یافته‌ها: بنابر نتایج، در اغلب مطالعات افزایش مصرف نوشیدنی‌های شیرین با افزایش فشارخون سیستولی، دیاستولی و نیز پیشرفت پرفشاری خون همراه بود. مصرف SSB ها می‌تواند از طریق افزایش برون ده قلبی، سطح تری‌گلیسرید پلاسما، مقاومت انسولینی، خطر چاقی، استرس اکسیداتیو و سطح اسیداوریک سرم، موجب افزایش فشارخون افراد گردد. به نظر می‌رسد SSB ها به واسطه دارا بودن فروکتوز، موجب افزایش سطح اسید اوریک سرم می‌گردند. البته میزان افزایش اسید اوریک سرم با مصرف SSB ها در مطالعات متعدد در مردان بیشتر از زنان بوده است. برخلاف نوشابه‌های رژیمی، تنها مصرف SSB ها با افزایش خطر "هایپراوریسمیا" که خود پیشگویی کننده پرفشاری خون است، همراه بود. **نتیجه‌گیری:** یافته‌های موجود حاکی از وجود ارتباط مثبت بین مصرف SSB ها با افزایش فشارخون سیستیمیک می‌باشد. بهتر است مطالعات آینده به شناسایی سازوکارهای مربوطه پردازند.

واژگان کلیدی: نوشیدنی، اسید اوریک، فروکتوز، فشارخون

۱- گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- مرکز تحقیقات تغذیه و امنیت غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

* **نشانی:** اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده بهداشت، گروه تغذیه، تلفن: ۰۳۱۱-۷۹۲۲۷۶، نمابر: ۰۳۱۱-۶۶۸۲۵۰۹، پست الکترونیک: esmailzadeh@hlth.mui.ac.ir

مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی مهم‌ترین عامل مرگ و میر در دنیا هستند که نه تنها در کشورهای صنعتی و توسعه یافته شیوع بالایی دارند [۱،۲]، بلکه در ایران نیز ۳۸٪ از موارد مرگ و میر را به خود اختصاص می‌دهند [۳،۴]. فشارخون بالا شایع‌ترین عامل خطر ساز برای بیماری‌های قلبی عروقی و یکی از قوی‌ترین عوامل مستعد کننده در ۵۰۰ هزار مورد سکته مغزی و فاکتور عمده در ۱/۲۵ میلیون سکته قلبی در سال به شمار می‌رود [۵]. به دلیل شیوع قابل توجه و همراهی فشارخون بالا با بیماری‌های کلیوی [۶]، نارسایی قلبی، سکته قلبی و مغزی [۷]، هزینه درمانی و مراقبتی بالایی صرف کنترل این بیماری می‌گردد [۸]. به علاوه نتایج حاصل از متآنالیز ۶۱ مطالعه آینده‌نگر بر روی جمعیت بزرگسال با فشارخون طبیعی، نشان می‌دهد به ازای ۲ mmHg کاهش فشارخون سیستولی، میزان مرگ ناشی از سکته مغزی ۱۰٪ و بیماری‌های ایسکمیک قلبی ۷٪ کاهش می‌یابد [۹].

طبق برآوردهای صورت گرفته، حدود یک سوم جمعیت آمریکا دارای فشارخون بالا هستند و با وجود عوامل ضد فشارخون موثر، نزدیک به دو سوم این بیماران درمان نشده‌اند [۱۰]. در سایر کشورهای صنعتی نیز ۲۵٪ بزرگسالان و ۶۰٪ سالمندان مبتلا به این بیماری هستند [۸]. در ایران نیز مطالعات متعددی به بررسی میزان شیوع فشارخون بالا پرداخته‌اند [۱۱-۱۷]. در مجموع حدود ۳۴٪ از افراد ۳۵ تا ۶۵ ساله سراسر ایران [۱۸] و ۳۶٪ از افراد تهرانی (۳۱/۵٪ مردان و ۴۰/۵٪ زنان) مبتلا به فشارخون بالا هستند [۱۹]. صراف زادگان و همکاران [۲۰] نیز با توجه به یافته‌های برنامه قلب سالم اصفهان (IHHP)، شیوع فشارخون بالا را در اصفهان ۱۸٪ (۱۶/۸٪ مردان و ۱۹/۴٪ زنان) گزارش کردند.

بنابر نتایج بسیاری از مطالعات، اصلاح شیوه زندگی و رژیم غذایی نقش برجسته‌ای در پیشگیری اولیه و کنترل فشارخون بالا ایفا می‌کند [۲۴-۲۱]. در این میان می‌توان از کنترل میزان دریافت چربی غذایی [۲۵،۲۶]، نمایه توده بدن [۲۷،۲۸،۱۹]، مصرف سیگار [۲۷،۲۹]، سطح فعالیت فیزیکی [۳۰،۳۱] و بسیاری از موارد دیگر نام برد. در طول ۲۰ سال گذشته، به

منظور کاهش بروز بیماری‌های مزمن، تمرکز عمده در جهت کاهش دریافت چربی‌ها بوده است و این در حال است که با وجود تلاش‌های فراوان در این زمینه، با افزایش قابل توجه شیوع چاقی و فشارخون بالا در طی این دوران مواجه شده‌ایم [۷،۳۲]. به همین خاطر جهت کنترل این روند رو به افزایش، لزوم پژوهش در زمینه سایر اجزای تشکیل دهنده رژیم غذایی افراد و توجه به تغییرات شیوه زندگی، غیر قابل انکار است.

یکی از مواردی که در طی دو دهه اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده است، میزان مصرف نوشیدنی‌های شیرین شده قندی (Sugar-sweetened beverages: SSB) است [۷]. بنابر گزارش انجمن قلب آمریکا، طی سال‌های ۱۹۷۰ تا ۲۰۰۵، دریافت قند و یا قند افزوده شده در رژیم غذایی ساکنان آمریکا ۱۹٪ (معادل ۷۶ کیلوکالری انرژی روزانه) افزایش یافته است [۳۳]. منظور از قند افزوده شده، قند و شربت‌هایی است که طی فرآوری، آماده‌سازی و یا سرمیز به مواد غذایی اضافه می‌شوند [۳۳-۳۵] که اصلی‌ترین منبع آن در آمریکا، نوشیدنی‌های شیرین شده قندی شامل نوشابه‌ها و آبمیوه‌های صنعتی است [۳۶،۳۷]. این نوشیدنی‌های شیرین در مجموع حدود ۱۰/۶٪ کل انرژی دریافتی را به خود اختصاص داده‌اند [۳۶]. گزارش‌های متعدد از اروپا و ایالت متحده آمریکا، بیانگر افزایش مصرف نوشابه‌ها در کودکان، نوجوانان و بزرگسالان طی ۳ دهه اخیر می‌باشد [۴۱-۳۸]. توصیه انجمن قلب آمریکا کاهش دریافت قند افزوده شده به مواد غذایی و نوشیدنی‌ها در مردان آمریکایی به زیر ۱۵۰ و در زنان به زیر ۱۰۰ کیلوکالری در روز می‌باشد [۳۳]. شربت ذرت غنی از فروکتوز (high-fructose corn syrup: HFCS)، رایج‌ترین شیرین کننده مورد استفاده در مواد غذایی فرآوری شده به ویژه SSB ها می‌باشد [۳۶،۳۷،۴۲]. HFCS مخلوطی از فروکتوز و گلوکز آزاد با نسبت ۵۵٪ به ۴۵٪ است [۷،۴۴]. در طول سه دهه اخیر، دریافت HFCS بیش از ۱۰۰ برابر افزایش یافته است (از ۰/۳ به ۳۳Kg/y/person) [۴۵،۴۶]. لذا افزایش چشم‌گیر مصرف نوشیدنی‌های شیرین و سایر مطالب ذکر شده در بالا، مؤید اهمیت تحقیق در زمینه مصرف SSBها و ارتباط آنها با بیماری‌های مزمن می‌باشند.

روش‌ها

به منظور بررسی مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط مصرف نوشیدنی‌های شیرین و فشارخون بالا، از جستجو در Pub Med بین سال‌های ۱۹۷۰ تا ۲۰۰۹ با کلید واژه‌های *sugar sweetened beverages, soft drink, blood pressure, hypertension, uric acid cardiovascular disease* استفاده شد. در مجموع حدود ۱۲۵ عنوان از میان مقالات بررسی گردید. مطالعات حیوانی و انسانی به صورت مقطعی، آینده‌نگر و کارآزمایی‌های بالینی مرتبط با نوشیدنی‌های شیرین شده مصنوعی، فروکتوز، اسیداوریک و فشارخون در این مطالعه وارد شدند. مقالات در زمینه نوشیدنی‌های طبیعی و سایر بیماری‌های مرتبط با SSBها همچون دیابت و سرطان‌ها از این مطالعه خارج شدند.

مصرف نوشیدنی‌های شیرین و فشارخون

مطالعات مقطعی [۴۲،۶۱،۶۲،۷۲]، آینده‌نگر [۶۱،۷۳] و کارآزمایی‌های بالینی [۵۹] متعددی در زمینه ارتباط مصرف SSBها با فشارخون در جوامع مختلف انجام شده‌اند (جدول ۱). در مطالعه‌ای مقطعی بر روی ۸۹۹۷ بزرگسال از شرکت کنندگان مطالعه قلب فرامینگهام، دیده شد شیوع فشارخون بالا در افرادی که نوشابه بیشتری مصرف می‌کنند بطور معناداری بالاتر بود [۶۱]. در مطالعه مقطعی دیگر نیز که بر روی نوجوانان ۱۸-۱۲ ساله صورت گرفت، مصرف SSBها با افزایش فشارخون سیستولی همراه بود در حالی که ارتباط معناداری با فشارخون دیاستولی دیده نشد [۴۲]. به علاوه آنالیز یافته‌های حاصل از مطالعه مقطعی «بررسی ملی تغذیه و رژیم غذایی» در بریتانیا نشان می‌دهد که ارتباط مستقیم معناداری میان مصرف نوشیدنی‌های شیرین و میزان دریافت نمک در کودکان و نوجوانان وجود دارد به طوری که هر ۱ گرم در روز نمک دریافتی با ۲۷ گرم در روز مصرف SSB بیشتر همراه بود [۷۲]. محققین پیشنهاد کردند اگر میزان نمک دریافتی تمام کودکان ۱۸-۴ ساله به میزان نصف (میانگین کاهش ۳gr/day) کاهش یابد، هر فرد ۸۱ گرم در روز کاهش در مصرف SSBها خواهد داشت و این راهکاری موثر در کاهش چاقی، بیماری‌های قلبی عروقی و پرفشاری‌خون خواهد بود [۷۲].

بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک مقطعی [۴۶]، آینده‌نگر [۴۷،۴۸]، کارآزمایی‌های بالینی [۴۹،۵۰] و متآنالیزها [۵۱،۵۲] نشان می‌دهند مصرف نوشیدنی‌های شیرین با افزایش خطر چاقی در کودکان [۴۷،۵۳،۵۴]، نوجوانان [۴۷،۵۵] و بزرگسالان [۴۸،۶۰] همراه است. در بسیاری از مطالعات دیگر نیز ارتباط مستقیم معناداری میان دریافت SSBها، دیابت نوع دو [۴۸،۵۶،۵۷] و برخی از سرطان‌ها [۵۸] مشاهده شده است. یکی از بیماری‌هایی که اخیراً مصرف نوشیدنی‌های شیرین با آن مرتبط دانسته شده است، پرفشاری‌خون می‌باشد.

بنابر نتایج برخی از مطالعات، افزایش مصرف نوشیدنی‌های شیرین با افزایش فشارخون سیستولی و دیاستولی [۵۹] و نیز پیشرفت پرفشاری‌خون [۶۱] همراه است. درحالی که برخی از مطالعات دیگر چنین ارتباطی را مشاهده نکرده‌اند [۶۲]. از آنجایی که شیرین کننده اصلی در این نوشیدنی‌ها فروکتوز می‌باشد [۳۶،۳۷،۴۲] و بنابر نتایج مطالعات حیوانی [۶۳،۶۴] و انسانی [۶۵-۶۷]، فروکتوز موجب افزایش سطح اسیداوریک سرم می‌شود، لذا بسیاری از این مطالعات افزایش سطح اسید اوریک خون در نتیجه مصرف فروکتوز را به عنوان عامل اصلی افزایش فشارخون سیستمیک پیشنهاد نموده‌اند [۷،۳۲،۴۲]. مطالعات متعدد تاییدکننده ارتباط افزایش سطح اسید اوریک سرم و پرفشاری‌خون هستند [۶۸-۷۱]. هرچند مشاهدات حاصل از تمامی پژوهش‌های صورت گرفته در این زمینه هم سو و یکنواخت نبوده است [۷۹-۸۱]. افزون بر موارد فوق و تناقض اطلاعات موجود، افزایش مصرف نوشیدنی‌های شیرین در بطن گذر تغذیه‌ای رژیم غذایی ایرانیان طی چند دهه اخیر [۲۲،۴۳]، لزوم پژوهش در زمینه ارتباط بین مصرف نوشیدنی‌های شیرین و پرفشاری‌خون را دو چندان می‌کند؛ لذا هدف از بررسی حاضر، مروری بر پژوهش‌های انجام شده در زمینه ارتباط دریافت نوشیدنی‌های شیرین شده قندی با خطر پرفشاری‌خون می‌باشد.

شیرین کننده‌های مصنوعی با خطر بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط نبود [۷۳]. البته در این مطالعه ارتباط مصرف نوشیدنی‌ها با پرفشاری خون بطور جداگانه مورد بررسی قرار نگرفته بود. همانطور که ملاحظه گردید، یافته‌های حاصل از مطالعات آینده‌نگر همسو نبودند لذا بطور قطع نمی‌توان وجود یا عدم وجود رابطه را به صورت علت و معلولی نتیجه‌گیری کرد؛ بهتر است در این زمینه به یافته‌های حاصل از کارآزمایی‌های بالینی نگاه کرد.

Brown و همکاران [۵۹] در سال ۲۰۰۸ طی مطالعه متقاطع تصادفی، به مقایسه اثرات قلبی عروقی و ترموزنیک ناشی از دریافت آب و نوشیدنی‌های حاوی گلوکز یا فروکتوز در افراد سالم ۲۱-۳۲ ساله با فشارخون و BMI طبیعی در طی ۲ ساعت پس از مصرف آنها پرداختند. هر یک از افراد این مطالعه طی ۳ مرحله مجزای آزمایشی با فواصل ۳ روز مورد ارزیابی قرار گرفتند. دریافت نوشیدنی حاوی فروکتوز به طور معناداری با افزایش ضربان قلب و برون ده قلبی، کاهش حساسیت بارورفلکس قلبی- واگی، بدون کاهش جبرانی مقاومت محیطی توتال^۱ (TPR) همراه بود که مجموعه این عوامل منجر به افزایش فشارخون سیستولی و دیاستولی طی ۲ ساعت پس از دریافت نوشیدنی حاوی فروکتوز گردید. دریافت نوشیدنی حاوی گلوکز به طور معناداری با افزایش برون ده قلب (حدود ۲ برابر افزایش ناشی از دریافت فروکتوز) و به تبع آن کاهش TPR همراه بود؛ در مجموع دریافت نوشیدنی حاوی گلوکز موجب تغییر معناداری در فشارخون نگردید. همچنین دریافت آب خالص نیز تاثیر معناداری بر فشارخون نداشت. در این مطالعه REE در پاسخ به دریافت گلوکز و فروکتوز، به میزان مشابهی افزایش یافت. لیکن دریافت فروکتوز به طور معناداری موجب افزایش بیشتر ضریب تنفسی نسبت به گلوکز گردید (حدود ۲ برابر)؛ و این تایید کننده افزایش تبدیل کربوهیدرات به چربی پس از دریافت فروکتوز نسبت به گلوکز می‌باشد [۷۴]. در نهایت Brown و همکاران [۵۹] چنین گزارش کردند که دریافت نوشیدنی حاوی فروکتوز موجب افزایش حاد فشارخون در افراد سالم جوان می‌گردد. البته باید توجه داشت که

در این میان، نتایج حاصل از مطالعه‌ای مقطعی بر روی افراد شرکت کننده در NHANESIII، نشان داد افزایش مصرف SSBها با روند کاهشی فشارخون بالا در افراد همراه بود [۶۲]؛ هرچند به دلیل عدم تعدیل عوامل مخدوشگر و صرفاً گزارش شیوع خام فشارخون بالا در این افراد، نتایج حاصل از این مطالعه از اعتبار چندانی برخوردار نیست. همچنین باید دقت کرد که تمام مطالعات فوق‌الذکر دارای طراحی مقطعی بودند که این امر مانع از نتیجه‌گیری در مورد رابطه علت و معلولی بین SSBها و فشارخون بالا می‌گردد. برای دستیابی به چنین نتیجه‌ای باید دید مطالعات آینده‌نگر چه یافته‌هایی داشته‌اند.

در مطالعه‌ای آینده‌نگر به مدت ۱۶ سال بر روی ۶۰۳۹ نفر از شرکت کنندگان مطالعه قلب فرامینگهام با میانگین سنی ۵۲/۹ سال، Dhingra و همکاران [۶۱] به بررسی ارتباط مصرف نوشابه‌ها و بروز سندرم متابولیک و اجزای متشکله آن پرداختند. خطر بروز سندرم متابولیک در افرادی که حداقل یکبار در روز نوشابه مصرف می‌کردند در مقایسه با مصرف غیر مکرر نوشابه (کمتر از یکبار در هفته) ۰/۴۴ بیشتر بود. به علاوه مصرف مساوی یا بیشتر از یکبار نوشابه در روز با افزایش معنی‌دار خطر چاقی (۱/۶۸-، ۱/۰۲، ۱/۹۵ CI، OR=۱/۳۱)، دور کمر بالا (۱/۵۶-۱/۰۹، ۱/۹۵ CI، OR=۱/۳)، اختلال در قند خون ناشتا (۱/۴۸-، ۱/۰۵، ۱/۹۵ CI، OR=۱/۲۵)، هیپرتری گلیسریدمی (۱/۵۱-، ۱/۰۴، ۱/۹۵ CI، OR=۱/۲۵) و HDL پایین (۱/۶۴-۱/۰۶، ۱/۹۵ CI، OR=۱/۳۲) همراه بود؛ خطر پرفشاری خون نیز در این افراد ۱۸٪ بالاتر بود اما این ارتباط از نظر آماری معنادار نبود (P=۰/۱). در مطالعه‌ای دیگر که به صورت آینده‌نگر بر روی ۸۸۵۲۰ زن ۵۹-۳۴ ساله شرکت کننده در مطالعه سلامت پرستاران (NHS) صورت گرفت، خطر بروز بیماری‌های قلبی- عروقی طی ۲۴ سال ارزیابی شد [۷۳]. در مقایسه با زنانی که کمتر از ۱ سروینگ SSB در ماه مصرف می‌کردند، مصرف هر سروینگ SSB در روز با ۲۳٪ افزایش خطر بیماری‌های قلبی- عروقی همراه بود. این عدد در مورد مصرف ۲ سروینگ SSB یا بیشتر در روز با افزایش ۳۵٪ خطر بیماری‌های قلبی- عروقی ارتباط داشت. درحالی که مصرف نوشیدنی‌های شیرین شده با

1- Total Peripheral Resistance

می‌گردند [۶۱]. افزون بر موارد فوق، سازوکارهای متعدد دیگری نیز در مورد اثر SSBها بر فشارخون سیستمیک پیشنهاد شده‌اند. برخی از این موارد شامل افزایش سطوح نوراپی نفرین پلاسما [۷۹]، تحریک فعالیت اعصاب سمپاتیک قلب [۸۰]، عدم تاثیر بر فعالیت اعصاب سمپاتیک و گشادی عروق عضله اسکلتی [۸۱] و کاهش حساسیت بارورفلکسی [۵۹] پس از دریافت فروکتوز می‌باشد. به علاوه دریافت فروکتوز موجب تحریک لیپوژنز به ویژه طی ۴-۲ ساعت ابتدایی می‌شود [۸۲]. بنابر یافته‌های حاصل از مطالعات مصرف نوشیدنی‌های شیرین شده با فروکتوز به همراه وعده غذایی موجب افزایش TG پلاسما بعد از غذا می‌گردد [۸۳]. Stanhope و همکاران [۸۴] نیز در سال ۲۰۰۹ طی مطالعه‌ای بر روی بزرگسالان دارای اضافه وزن و چاق، مشاهده کردند مصرف نوشیدنی‌های شیرین شده با فروکتوز موجب دیس لیپیدمی، افزایش سطح گلوکز ناشتا، کاهش حساسیت انسولینی و افزایش چربی احشایی می‌شود؛ درحالی که نوشیدنی‌های شیرین شده با گلوکز چنین اثراتی ندارند. همچنین پژوهشگران نشان داده‌اند افزایش سطح TG پلاسما پس از مصرف نوشیدنی‌های شیرین شده با HFCS و یا ساکارز، به طور معنی‌داری بیشتر از افزایش آن پس از مصرف نوشیدنی‌های شیرین شده با فروکتوز خالص می‌باشد [۸۵]. با توجه به اینکه اختلال حاد عملکرد اندوتلیال در اثر سطوح بالای TG پلاسما ایجاد می‌شود [۸۶]، لذا یکی از دلایل احتمالی افزایش فشارخون در پاسخ به دریافت SSBها، اختلال حاد عملکرد اندوتلیال عروق به دنبال افزایش سطح پلاسمایی TG می‌باشد [۵۹]. بسیاری از مطالعات دیگر نشان می‌دهند مصرف SSBها با افزایش مقاومت انسولینی همراه است [۶۱، ۸۷، ۸۸]. SSBها به دلیل بار گلیسمیک بالا، موجب افزایش مقاومت انسولینی و اثر مستقیم بر سلول‌های جزایر پانکراس می‌گردند [۸۹]. افزایش فیزیولوژیکی سطوح انسولین پلاسما نیز موجب افزایش برون ده قلبی و کاهش مقاومت عروق می‌شود [۵۹] که در نهایت زمینه برای افزایش فشارخون دو چندان می‌گردد. همچنین فقدان نسبی پاسخ انسولینی پس از دریافت فروکتوز [۷۹، ۸۱، ۸۲]، می‌تواند توجیهی احتمالی

کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در این حیطه محدود به همین مطالعه ذکر شده می‌باشد و متأسفانه کارآزمایی دیگری در این زمینه انجام نشده است؛ لذا قضاوت درباره وجود رابطه علت و معلولی بسیار سخت خواهد بود و باید منتظر مطالعات بیشتر در این زمینه باشیم. با این وجود بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک مقطعی [۴۶]، آینده‌نگر [۴۷، ۴۸]، کارآزمایی‌های بالینی [۴۹، ۵۰] و متاآنالیزها [۵۱، ۵۲] نشان می‌دهند مصرف نوشیدنی‌های شیرین با افزایش خطر چاقی در کودکان [۴۷، ۵۳، ۵۴]، نوجوانان [۴۷، ۵۵] و بزرگسالان [۴۸، ۶۰] همراه است. از آنجایی که چاقی یک عامل خطر اثبات شده برای فشارخون بالا در تمام سنین می‌باشد [۲۴]، لذا مصرف نوشیدنی‌های شیرین می‌تواند از این طریق موجب افزایش خطر پرفشاری خون در افراد گردد. مطالعات نشان می‌دهند خطر پیشرفت افزایش فشارخون، در افرادی که اضافه وزن دارند، ۲ تا ۶ برابر نسبت به افرادی که وزن طبیعی دارند بالاتر است [۲۴]. لازم به ذکر است برخی از مطالعات مقطعی و آینده‌نگر به مقایسه نوشابه‌های شیرین شده قندی (معمولی) و نوشابه‌های شیرین شده با شیرین کننده‌های مصنوعی (نوشابه‌های رژیمی) پرداخته‌اند [۶۱]. در این مطالعات میزان شیوع و خطر بروز سندرم متابولیک و اجزای آن (که فشارخون بالا را نیز در بر می‌گیرد) در هر دو گروه افراد مصرف کننده‌های نوشابه‌های معمولی و رژیمی بالاتر از افراد دیگر بود ولی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه وجود نداشت. مطالعات دیگر نیز ارتباط مصرف نوشابه‌های رژیمی و افزایش وزن در پسران [۷۵] و پرفشاری خون در زنان بزرگسال [۷۶] را نشان داده‌اند. در اینجا توجه به این نکته ضروری است که افزایش وزن افراد به دنبال مصرف نوشابه‌های رژیمی [۷۵] نشان می‌دهد نوشابه‌ها به دلیل وجود عواملی افزون بر محتوای بالای انرژی آنها، موجب افزایش وزن در افراد می‌گردند. پژوهشگران معتقدند مصرف SSBها به دلیل دریافت انرژی بیشتر، دارا بودن فروکتوز بالاتر [۷۷]، احساس سیری کمتر و اثر رایج کربوهیدرات‌های تصفیه شده که Drenowski و Bellisle به صورت گسترده مورد بحث و بررسی قرار داده‌اند [۷۸]، موجب چاقی و افزایش مقاومت انسولینی

برای مقایسه اثر متفاوت فروکتوز و گلوکز بر عملکرد عروق باشد [۵۹]. به علاوه مصرف بیشتر مواد غذایی و نوشیدنی‌های حاوی مقادیر بالای قند، موجب افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو می‌شود [۳۳،۹۰]. محتوای کارامل نوشابه‌های رژیمی و معمولی نیز به عنوان یک عامل پیش التهاب [۹۱] و افزایش دهنده مقاومت انسولینی [۹۲] پیشنهاد شده است. لازم به ذکر است افزون بر موارد فوق، بسیاری از مطالعات افزایش سطح اسید اوریک سرم در نتیجه دریافت SSBها را به عنوان عامل اصلی افزایش فشارخون سیستمیک پیشنهاد نموده‌اند [۷،۳۲،۴۲].

در مجموع با مروری بر پژوهش‌های صورت گرفته در این زمینه می‌توان چنین نتیجه گرفت که مصرف نوشیدنی‌های شیرین می‌تواند از طریق افزایش برون ده قلبی، سطح TG پلاسما، مقاومت انسولینی، خطر چاقی، استرس اکسیداتیو و سطح اسیداوریک سرم موجب افزایش فشارخون سیستمیک افراد گردد.

مصرف نوشیدنی‌های شیرین، اسیداوریک و فشار خون

در میان مطالعات صورت گرفته در زمینه مصرف نوشیدنی‌های شیرین و فشارخون، بسیاری از مطالعات [۷،۳۲،۴۲] افزایش سطح اسید اوریک خون را فاکتور واسطه کننده این ارتباط معرفی نمودند (جدول ۱).

Nguyen و همکاران [۴۲] طی مطالعه‌ای مقطعی بر روی نوجوانان، مشاهده کردند مصرف نوشیدنی‌های شیرین با افزایش سطح اسیداوریک سرم و افزایش فشارخون سیستمی همراه بود. Daniels [۳۲] نیز سازوکار اصلی افزایش فشارخون در پاسخ به دریافت نوشیدنی‌های شیرین را افزایش سطح اسید اوریک سرم عنوان نمود. پژوهش‌های اپیدمیولوژیک متعدد بر روی بزرگسالان نیز نشان می‌دهند مصرف نوشیدنی‌های شیرین با سطوح بالاتر اسید اوریک سرم همراه است [۶۲،۹۳]. به علاوه برخی از مطالعات به مقایسه اثر نوشابه‌های شیرین شده قندی، نوشابه‌های رژیمی و آبمیوه‌های طبیعی بر سطح اسید اوریک سرم و خطر هیپر اوریسیمیا (سطح اسیداوریک سرم $>7\text{mg/dL}$ برای مردان و $>5\text{mg/dL}$ برای زنان) پرداختند [۶۲]. پژوهشگران مشاهده کردند مصرف بیشتر

SSBها با افزایش معنادار سطح اسید اوریک سرم همراه بود به طوری که سطح اسید اوریک سرم در مصرف بیش از ۴ سروینگ SSBها در روز نسبت به عدم مصرف آن 0.42mg/dL بالاتر بود و خطر هیپر اوریسیمیا ۸۲٪ بیشتر از افراد دیگر بود. در حالی که مصرف نوشابه‌های رژیمی با سطح اسید اوریک سرم و نیز خطر هیپر اوریسیمیا مرتبط نبود. همچنین افراد مصرف کننده حداقل یک سروینگ آبمیوه طبیعی در روز در مقایسه با کسانی که مصرف روزانه آبمیوه نداشتند، سطح اسید اوریک 0.17mg/dL بالاتر و خطر هیپر اوریسیمیا ۳۹٪ بیشتر بود؛ البته لازم به ذکر است شدت افزایش اسید اوریک در ارتباط با مصرف SSBها در مردان بیشتر از زنان بود [۶۲]. Gao و همکاران [۹۳] نیز طی مطالعه‌ای مقطعی بر روی ۴۰۷۳ زن و مرد بالای ۱۸ سال شرکت کننده در ۲۰۰۱-۲۰۰۲ NHANES، مشاهده کردند دریافت نوشیدنی‌های شیرین شده قندی، با سطوح بالاتر اسید اوریک پلاسما در مردان همراه است درحالی که ارتباط معناداری در زنان مشاهده نکردند. به علاوه در میان نوشیدنی‌های شیرین شده قندی، تنها نوشابه‌ها ارتباط معناداری با سطح اسید اوریک پلاسما داشتند و آبمیوه‌های صنعتی و طبیعی ارتباط معناداری با سطح اسید اوریک پلاسما نداشتند [۹۳]. به نظر می‌رسد محتوای ویتامین C آبمیوه‌ها از طریق افزایش دفع اسید اوریک [۹۴] در تخفیف اثرات مصرف این نوشیدنی‌ها بر سطح اسید اوریک پلاسما نقش داشته باشد.

باید توجه داشت سطح اسید اوریک سرم از عوامل مهم تعیین کننده عملکرد طبیعی بدن می‌باشد به طوری که شواهد متعدد حاکی از ارتباط هیپر اوریسیمیا با اختلالات متابولیکی همچون التهاب سیستمیک [۹۵،۹۶]، مقاومت انسولینی [۹۷]، هیپرتری گلیسریدمی [۹۳]، چاقی [۹۵،۹۶،۹۸]، بیماری‌های کلیوی [۹۵]، بیماری‌های قلبی عروقی [۹۵،۹۹] و سندرم متابولیک [۹۷،۹۸] است. بنابر نتایج مطالعات به ازای هر 1mg/dL افزایش سطح اسید اوریک سرم، خطر بیماری‌های کلیوی و مرگ و میر ۷٪ افزایش می‌یابد [۱۰۰]. سطح اسید اوریک سرم حتی در مقادیر نرمال پیشگو کننده خطر بیماری‌های قلبی عروقی محسوب می‌شود [۹۹]. به علاوه مطالعات متعددی از

شد [۹۵]. بنابر برخی مطالعات دیگر نیز می‌توان گفت که هیپر اوریسیمیا در انسان به شدت با اختلال عملکرد اندوتلیال همراه است [۷] و راهبرد کاهش غلظت اسید اوریک موجب تقویت عملکرد اندوتلیال بعد از چند هفته می‌گردد [۹۶]. کاهش نیتریک اکساید اندوتلیال موجب پیشرفت اجزای سندرم متابولیک همچون فشارخون بالا، هیپرتری گلیسریدی و مقاومت انسولینی می‌شود [۷، ۱۰۸، ۱۰۹]. کاهش نیتریک اکساید موجب انقباض عروق داخل کلیوی و سیستمیک، بیماری موریگ‌های کلیوی^۱ و فشارخون بالای سیستمیک می‌شود [۱۰۸]. به علاوه نیتریک اکساید اندوتلیال واسطه‌ای برای افزایش جریان خون به عضله اسکلتی در پاسخ به انسولین است و بلوک کردن نیتریک اکساید موجب هیپر انسولینمی و متعاقباً تحریک ترشح کبدی تری‌گلیسرید می‌گردد [۷]. همچنین ممکن است اسید اوریک سرم از طریق افزایش التهاب کلیوی [۱۰۷]، مقاومت بیشتر عروق کلیه و عروق محیطی [۹۳]، فعال کردن سیستم رنین-آنژیوتانسین [۱۰۷] و افزایش احتباس نمک [۹۳] موجب افزایش فشارخون سیستمیک گردد. به علاوه همان طور که بیان شد، هیپر اوریسیمیا با مقاومت انسولینی، افزایش تری‌گلیسرید پلازما و التهاب مزمن همراه است [۹۵، ۹۶] که تمام این موارد موجب پیشرفت فشارخون بالا می‌شوند [۹۳]. در میان موارد فوق باید توجه داشت بسیاری از مطالعات افزایش سطح اسید اوریک ناشی از مصرف SSBها را به محتوای فروکتوز این نوشیدنی‌ها نسبت داده‌اند که در قسمت بعدی به تفصیل مورد بحث و بررسی قرار خواهد گرفت. در مجموع با توجه به مطالعات و سازوکارهای ذکر شده، به نظر می‌رسد افزایش سطح اسید اوریک در افزایش فشارخون ناشی از مصرف نوشیدنی‌های شیرین نقش به سزایی داشته باشد.

فروکتوز، اسید اوریک و فشارخون

یافته‌های متعددی در حیوانات آزمایشگاهی در زمینه مصرف فروکتوز و افزایش خطر فشارخون بالا وجود دارد. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که دریافت رژیم غنی از فروکتوز با

جمله مطالعه قلب فرامینگهام، اسید اوریک را به عنوان پیشگو کننده مستقل فشارخون بالا مطرح نمودند [۷۱-۶۸]. آنالیز یافته‌های بررسی ملی سلامت و تغذیه در آمریکا بر روی ۶۷۶۸ نوجوان ۱۸-۱۲ ساله، حاکی از وجود ارتباط مثبت معنادار میان سطح اسید اوریک سرم و فشارخون در نوجوانان بود [۹۷]. Siu و همکاران [۱۰۱] طی کارآزمایی آینده‌نگر کنترل شده مشاهده کردند کاهش غلظت اسید اوریک در بیماران کلیوی مبتلا به هیپر اوریسیمی در مقایسه با گروه کنترل، موجب کاهش معنادار پیشرفت بیماری‌های کلیوی و سقوط قابل توجه فشارخون سیستولی (mmHg) (۱۳) گردید. دیده شده است ۸۹٪ از بزرگسالانی که به تازگی مبتلا به فشارخون بالا شده‌اند دارای سطح اسید اوریک بالا هستند و کاهش غلظت اسید اوریک این افراد در مطالعات پایلوت منجر به کاهش فشار خون گردید [۷]. این نکته در مورد کودکان نیز گزارش شده است [۱۰۲]. لازم به ذکر است مطالعات آینده‌نگر نیز تقدم هیپر اوریسیمیا را بر شروع فشارخون بالا نشان داده‌اند [۱۰۳]. در مجموع محققین بر این باور هستند که بالا بودن سطح اسید اوریک سرم را می‌توان به عنوان یک شاخص مفید برای فشار خون بالا در نوجوانان و بزرگسالان مدنظر قرار داد [۱۵]. سازوکار اثر اسید اوریک بر فشار خون بالا در بسیاری از مطالعات مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. بنابر نتایج مطالعات، اسید اوریک عملکردهای بیولوژیکی زیان‌آور متعددی دارد [۷]؛ از جمله تحریک پرولیفراسیون سلول‌های ماهیچه صاف عروق [۱۰۴]، تحریک آزادسازی عوامل التهابی و کموتاکسیک [۷]، کموتاکسی مونوسیت‌ها [۷]، مهار پرولیفراسیون و نقل مکان سلول‌های اندوتلیال [۱۰۵]، و اختلال ترشح آدیپونکتین‌ها از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو در آدیپوسایت‌ها [۱۰۶]. برخی مطالعات سازوکار اثر اسید اوریک را کاهش غلظت نیتریک اکساید اندوتلیال می‌دانند [۷، ۱۰۷]. اسید اوریک به طور بالقوه غلظت نیتریک اکساید اندوتلیال را در محیط *in vivo* و *in vitro* در حیوانات کاهش می‌دهد [۱۰۵]. طی مطالعه‌ای تزریق اسید اوریک به انسان نیز موجب اختلال در آزادسازی نیتریک اکساید اندوتلیال گردید که با تجویز آلپورینول (مهارکننده تولید اسید اوریک)، این اثر خنثی

متعدد از جمله پژوهش‌های اپیدمیولوژیک Choi [۶۲] و Gao [۹۳] بر روی بزرگسالان نشان می‌دهند مصرف نوشیدنی‌های شیرین شده قندی به دلیل محتوای بالای فروکتوز آنها، با افزایش سطح اسید اوریک سرم مرتبط هستند. بسیاری از مطالعات انسانی دیگر نیز افزایش سطح اسید اوریک سرم پس از دریافت خوراکی و یا تزریق داخل وریدی فروکتوز را تایید کرده‌اند [۴۲، ۶۶، ۷۲]. این یافته در میان شرکت کنندگان NHANESIII نیز گزارش شده است. در این بررسی مشاهده شده است که خطر نسبی ابتلا به هیپر اوریسیمیا (سطح اسید اوریک سرم $>7\text{mg/dL}$ برای مردان و $>5\text{mg/dL}$ برای زنان) بر حسب دریافت‌های $10-49\text{mg/day}$ ، $50-74\text{mg/day}$ و $\geq 75\text{mg/day}$ فروکتوز به ترتیب $1/03$ ، $2/05$ و $4/11$ برابر بود [۶۲]. دریافت وعده غذایی حاوی مقادیر بالای فروکتوز می‌تواند $4-1\text{mg/dL}$ غلظت اسید اوریک پلاسما را افزایش دهد [۷]. در عرض چند دقیقه پس از تزریق فروکتوز نیز، غلظت اسید اوریک پلاسما (و پس از آن ادرار) افزایش می‌یابد [۶۷]. لازم به ذکر است که بیشتر این یافته‌ها در مورد مردان گزارش شده است و در برخی مطالعات که به تفکیک جنس یافته‌ها را ارائه نموده‌اند مصرف فروکتوز ارتباطی با افزایش سطح اسید اوریک سرم در زنان نداشته است [۹۳]. برخی از مطالعات حیوانی و انسانی دیگر نیز مؤید تعدیل پاسخ متابولیکی ناشی از فروکتوز توسط هورمون‌های جنسی و یا سایر فاکتورهای مربوط به جنس می‌باشند [۱۱۹-۱۱۵]؛ بنابر برخی مشاهدات تجربی، دریافت فروکتوز، تنها منجر به فشار خون بالا در موش‌های مذکر می‌شود [۱۱۵، ۱۱۶] و استروژن درمانی، مانع از فشارخون بالای ناشی از فروکتوز در موش‌های مذکر می‌گردد [۱۱۵]. همچنین افزایش فشارخون پس از دریافت فروکتوز در موش‌های مؤنثی که تخمدان آنها برداشته شده بود نسبت به موش‌های دارای تخمدان سالم، بالاتر بود [۱۱۶]. به نظر می‌رسد استروژن در افزایش دفع اسید اوریک نقش دارد [۱۲۰]. بنابر نتایج حاصل از مطالعات، بیان ژنی ناقلین مسؤؤل بازجذب اسید اوریک، در موش‌های مذکر بیش از موش‌های مؤنث است [۱۱۸]. به علاوه مطالعات بر روی موش‌ها نشان می‌دهد هورمون‌های جنسی مؤنث، از پیشرفت هیپر انسولینمی ناشی از دریافت بالای فروکتوز

شروع و پیشرفت فشار خون بالا [۶۳، ۹۳، ۱۰۹]، افزایش ضربان قلب [۱۰۹]، هیپرتروفی قلبی [۱۱۰]، کاهش حساسیت بارورفلکس [۵۹]، آسیب کلیوی [۱۱۰، ۱۱۱]، مقاومت انسولینی [۶۳]، افزایش سطح تری‌گلیسرید پلاسما [۶۳] و در نهایت سندرم متابولیک [۱۱۲، ۱۱۳] همراه است. این در حالیست که رژیم غنی از گلوکز و یا ترکیبات آن همچون نشاسته، فاقد چنین اثراتی بوده است [۶۳، ۱۱۳]. Nakagawa و همکاران [۱۱۳] نشان داده‌اند که کاهش غلظت اسید اوریک در حیوانات آزمایشگاهی از طریق مهار گزانتین اکسیداز و یا عوامل اوریکوزوریک، به میزان قابل توجهی از سندرم متابولیک ناشی از فروکتوز پیشگیری می‌کند. امروزه تصور می‌شود که اجزای متشکله سندرم متابولیک همچون افزایش وزن، هیپرتری گلیسریدمی، مقاومت انسولینی و فشار خون بالا به دنبال مصرف زیاد فروکتوز ایجاد می‌گردند [۱۱۳]. لوزارتان (داروی کاهنده سطح اسید اوریک در انسان [۹۳]) نیز توانسته است از فشار خون بالای ناشی از مصرف فروکتوز در مطالعات حیوانی پیشگیری نماید [۱۱۴]. در میان حیوانات آزمایشگاهی Rodentها به دلیل داشتن آنزیم اوریکاز (مبدل اسید اوریک به آلانتوئین) در پاسخ به دریافت فروکتوز دارای مقاومت نسبی هستند و مهار آنزیم اوریکاز موجب می‌شود افزایش سطح اسید اوریک سرم در پاسخ به فروکتوز، ۵ برابر شدت یابد [۶۴]. لذا با توجه به مطالعات حیوانی به نظر می‌رسد افزایش سطح اسید اوریک، عامل واسطه‌گر تاثیر فروکتوز بر فشارخون سیستمیک بدن باشد. بسیاری از مطالعات انسانی نیز بر این باورند که دریافت بیشتر فروکتوز در اپیدمی مقاومت انسولینی، چاقی، فشارخون بالا، دیس لیپیدمی و دیابت نوع دو نقش دارد [۴۵، ۶۱، ۸۴، ۸۷]. در این میان پژوهشگران افزایش سطح اسید اوریک سرم بواسطه دریافت فروکتوز را سازوکار اصلی در ایجاد اپیدمی سندرم متابولیک عنوان می‌نمایند [۱۱۲]. Johnson و همکاران [۷] در مقاله‌ای مروری به بررسی نقش بالقوه قندها (به ویژه فروکتوز) در اپیدمی بیماری‌های قلبی و کلیوی پرداختند. در مطالعه مذکور افزایش اسید اوریک در نتیجه مصرف فروکتوز به عنوان سازوکار اصلی، در پاتوژنز بیماری‌های قلبی کلیوی از جمله فشارخون بالا پیشنهاد گردیده است [۷]. مطالعات

ATP و فسفات مهارکننده آنزیم‌های تجزیه کننده نوکلئوتید آدین مانند ۵- نوکلئوتیداز و آدنوزین مونوفسفات دامیناز هستند [۴۲، ۱۲۴]. حذف این مهار موجب افزایش کاتابولیسم نوکلئوتید آدین و متعاقباً تولید اسیداوریک می‌گردد [۷، ۴۲، ۱۲۴]. به علاوه به دنبال تخلیه نوکلئوتیدهای پورینی، میزان سنتز مجدد پورین‌ها تسریع می‌گردد، در نتیجه تولید اسید اوریک تقویت می‌شود [۶۲]. همچنین مقادیر بالای دریافت فروکتوز به دلیل افزایش تولید لاکتات، دفع اسیداوریک را نیز کاهش می‌دهد و اثر فروکتوز بر سطح اسیداوریک دو چندان می‌گردد [۱۱۳، ۱۲۴]. مطالعات تجربی در مدل‌های حیوانی و کارآزمایی‌های کوتاه مدت بر روی انسان‌ها پیشنهاد می‌کنند دریافت بالای فروکتوز سنتز اسیدهای چرب بلند زنجیره (LCFA) را تحریک و موجب هیپرتری گلیسریدمی [۱۲۴] و افزایش مقاومت انسولینی و [۴۶، ۶۲، ۹۳] می‌شود که خود هیپرتری گلیسریدمی و مقاومت انسولینی نیز با غلظت بالای اسید اوریک سرم مرتبط می‌باشند [۱۲۲]. به علاوه دیده شده است دریافت رژیم غذایی غنی از فروکتوز با افزایش ضریب قلب [۱۰۹]، هیپرتروفی قلبی [۱۱۰]، کاهش حساسیت بارورفلکس [۵۹] و آسیب کلیوی [۱۱۱، ۱۱۰] همراه است که متعاقباً بالا رفتن فشارخون را به همراه خواهند داشت. افزون بر موارد فوق، مطالعه‌ای بر روی مردان جوان با فشارخون طبیعی نشان داد که دریافت فروکتوز مستقل از سطح اسید اوریک، موجب کاهش حاد دفع ادراری سدیم می‌گردد که متعاقباً با افزایش فشار خون سیستمیک همراه خواهد بود [۱۲۵].

بنابراین به نظر می‌رسد فروکتوز از طریق القا تخریب نوکلئوتیدهای پورینی، سنتز اسیدلاکتیک، هیپرتری گلیسریدمی و مقاومت انسولینی، موجب افزایش سطح اسید اوریک پلاسما و در نهایت افزایش فشار خون سیستمیک می‌گردد. لذا نوشیدنی‌های شیرین شده قندی به دلیل محتوای بالای فروکتوز ممکن است در افزایش فشارخون افراد ایفای نقش نمایند.

محافظت می‌کنند [۱۱۵]. از آنجایی که هیپر انسولینی موجب کاهش دفع ادراری اورات و متعاقباً افزایش سطح سرمی اسیداوریک می‌گردد [۱۲۱]، به نظر می‌رسد اثرات محافظتی استروژن موجب تضعیف اثر فروکتوز بر سطح اسید اوریک سرم می‌شود [۶۲]. در مطالعات انسانی نیز این یافته تا حدودی گزارش شده است؛ Denzer و همکاران [۱۱۷] در نمونه‌ای از کودکان چاق ۱۶-۱۰ ساله، ارتباط مثبت معناداری بین غلظت تستوسترون و اسید اوریک پلاسما مشاهده کردند. همچنین شواهد مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از همراهی فروکتوز رژیم غذایی با پروفایل‌های لیپیدی زیان‌آور پلاسما در مردان، و نه در زنان، پیش و پس از سنین یائسگی می‌باشد [۱۱۹]. از آنجایی که لیپیدهای خونی و سطح انسولین پلاسما با غلظت اسید اوریک سرم در ارتباط است [۱۲۲]، لذا تصور می‌شود هورمون‌ها و یا سایر عوامل وابسته به جنس بتوانند بر متابولیسم فروکتوز و یا اسید اوریک تاثیر بگذارند [۹۳]. در میان مطالعات صورت گرفته در زمینه فروکتوز و فشارخون، Janse و همکاران [۷۹] طی مطالعه‌ای بر روی افراد جوان مشاهده کردند دریافت خوراکی گلوکز و فروکتوز تغییری در فشارخون ایجاد نکرد؛ هرچند ممکن است روش اندازه‌گیری فشار خون در این مطالعه (اندازه‌گیری متناوب فشارخون در حالت خوابیده به پشت) موجب مخدوش شدن نتایج شده باشد [۵۹]. در مطالعه‌ای دیگر نیز تزریق داخل وریدی گلوکز و فروکتوز اثری بر فشارخون نداشت [۸۱]؛ البته باید توجه داشت که نحوه دریافت (خوراکی یا تزریقی) بر پاسخ فیزیولوژیکی بدن به مونوساکاریدها تاثیرگذار می‌باشد [۱۲۳].

بنابر تحقیقات انسانی و حیوانی، فروکتوز تنها قندی است که غلظت اسیداوریک سرم را افزایش می‌دهد [۷، ۱۱۲، ۱۱۳، ۱۲۴]. فروکتوز پس از ورود به هیپاتوسیت‌ها و سایر سلول‌ها (شامل سلول‌های توبولی، آدیپوسایت‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال روده)، به طور کامل توسط آنزیم فروکتوکیناز با مصرف ATP متابولیزه می‌شود [۷، ۴۲]. برخلاف متابولیسم گلوکز، در اینجا سازوکار تنظیم کننده منفی برای جلوگیری از تخلیه ATP وجود ندارد [۷].

جدول ۱- مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط مصرف نوشیدنی‌های شیرین شده با فشارخون یا اسیداوریک سرم[†]

نام نویسنده (رفرنس)	سال انتشار	نوع مطالعه	تعداد افراد	میانگین سنی	متغیر مواجهه	متغیر پیامد	یافته اصلی
Dhingra et al ^{۱۱}	۲۰۰۷	مقطعی	۸۹۹۷ (مرد: ۴۱۲۶، زن: ۴۸۷۱)	۵۲/۹	نوشابه‌ها (رژیمی و معمولی)	سندرم متابولیک	شیوع فشارخون بالا در افرادی که نوشابه بیشتری مصرف می‌کنند، بالاتر بود.
Nguyen et al ^{۴۲}	۲۰۰۹	مقطعی	۴۸۶۷ (پسر: ۲۵۳۵، دختر: ۲۳۳۲)	۱۵/۵	SSBها (آبمیوه‌های صنعتی، نوشیدنی‌های ورزشی، سودا، قهوه یا جای شیرین شده)	فشارخون و سطح اسیداوریک سرم	مصرف SSBها با افزایش SBP و سطح اسیداوریک سرم همراه بود، اما ارتباط معناداری با DBP نداشت.
Choi et al ^{۱۲}	۲۰۰۸	مقطعی	۱۴۷۶۱ (مرد: ۷۰۸۵، زن: ۷۶۷۶)	۴۵	SSBها، نوشابه‌های رژیمی، آب پرتقال	سطح اسیداوریک سرم	مصرف بیشتر SSBها با افزایش سطح اسیداوریک سرم همراه بود درحالی‌که نوشابه‌های رژیمی ارتباط معناداری نداشتند.
He et al ^{۷۲}	۲۰۰۸	مقطعی	۱۶۸۸ (پسر: ۸۵۱، دختر: ۸۳۷)	۱۸-۴*	انواع نوشیدنی‌های طبیعی و صنعتی (چای، قهوه، شیر، آبمیوه، SSBها، نوشابه‌های کم کالری)	میزان دریافت نمک	ارتباط مستقیم معناداری بین مصرف SSBها و میزان دریافت نمک در کودکان و نوجوانان وجود دارد.
Gao et al ^{۹۳}	۲۰۰۷	مقطعی	۴۰۷۳ (مرد: ۱۹۸۸، زن: ۲۰۸۵)	۴۶	SSBها (نوشابه‌ها، آبمیوه طبیعی و صنعتی)	سطح اسیداوریک سرم	مصرف بیشتر نوشابه‌ها با سطوح بالاتر اسیداوریک سرم در مردان همراه بود، درحالی‌که ارتباط معناداری در زنان مشاهده نشد. آبمیوه‌های طبیعی و صنعتی نیز ارتباط معناداری با سطح اسیداوریک پلاسما نداشتند.
Dhingra et al ^{۱۱}	۲۰۰۷	آینده نگر	۶۰۳۹ (مرد: ۲۵۶۹، زن: ۳۴۷۰)	۵۲/۹	نوشابه‌ها (معمولی و رژیمی)	سندرم متابولیک	مصرف حداقل یکبار در روز نوشابه‌ها با ۴۴٪ افزایش خطر بروز سندرم متابولیک همراه بود.
Fung et al ^{۷۳}	۲۰۰۹	آینده نگر	۸۸۵۲۰ زن	۵۹* ۳۴	SSBها (نوشیدنی‌های کافئینه و غیرکافئینه، کربنه و غیرکربنه، شیرین شده با شیرین کننده‌های مصنوعی)	بیماری‌های قلبی عروقی	مصرف SSBها با افزایش خطر CVD همراه بود، درحالی‌که نوشیدنی‌های شیرین شده با شیرین کننده‌های مصنوعی ارتباط معناداری با CVD نداشتند.
Brown et al ^{۵۹}	۲۰۰۸	کارآزمایی بالینی	۱۵ (مرد: ۹، زن: ۶)	۲۴	نوشیدنی حاوی فروکتوز، نوشیدنی حاوی گلوکز، آب	فشارخون ۲ ساعت پس از مصرف	مصرف نوشیدنی حاوی فروکتوز موجب افزایش SBP و DBP طی ۲ ساعت پس از مصرف شد، اما مصرف نوشیدنی حاوی گلوکز و یا آب خالص تاثیری بر فشارخون نداشت.

* این اعداد بیانگر محدوده سنی می‌باشند.

† SSB: نوشیدنی‌های شیرین شده، SBP: فشارخون سیستولی، DBP: فشارخون دیاستولی، HTN: فشارخون بالا، CVD: بیماری‌های قلبی عروقی

بیشتر در آینده، به ویژه در نقاط مختلف دنیا و بر روی گروه‌های سنی و جنسی مختلف پیشنهاد می‌شود.

سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت گروه تغذیه دانشکده بهداشت و همینطور مرکز تحقیقات تغذیه و امنیت غذایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسیده است. نویسندگان بدینوسیله مراتب تشکر و قدردانی خود را از مسؤولان محترم دانشکده بهداشت و مرکز تحقیقات تغذیه و امنیت غذایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان اعلام می‌دارند.

نتیجه‌گیری

بر پایه یافته‌های حاصل از مطالعات انجام شده، میتوان نتیجه‌گیری کرد که مصرف نوشیدنی‌های شیرین به دلیل محتوای بالای فروکتوز موجب افزایش فشارخون سیستمیک در افراد می‌گردند. به نظر می‌رسد افزایش سطح اسید اوریک خون در نتیجه دریافت مقادیر بالای فروکتوز عامل اصلی واسطه‌ای برای این ارتباط باشد. با این وجود به دلیل محدود بودن پژوهش‌های صورت گرفته در این زمینه، انجام مطالعات آینده‌نگر و کارآزمایی‌های بالینی

مأخذ

- World Health Organization. Diet, physical activity and health. Fifty-fifth World Health Assembly. The World Health Report 2001. Mental health: new understanding new hope. Geneva 2002.
- Inter Health Steering Committee. Demonstration projects for the integrated prevention and control of non-communicable disease inter health program: epidemiological background and rationale. *World Health Stat Quart* 1991; 44: 489-504.
- نقوی، محسن. سیمای مرگ در ده استان کشور. معاونت سلامت، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تهران ۱۳۸۱؛ ۵۳-۱۰۶.
- مظلوم، زهره؛ حجازی، نجمه؛ اکرام زاده، مریم؛ زارع، هاجر. اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی و ارتباط آنها با پرفشاری خون در بیماران قلبی عروقی. چکیده نامه دهمین کنگره تغذیه ایران؛ آبان، تهران، ایران؛ ۱۳۸۷. ص ۱۸۴.
- Nelsson P, Blackelock EH, Rober PJ. Radio-vascular risk factors in treated hypertensive: a nationwide, cross sectional study in Sweden. *J International Med* 2004; 233: 233-45.
- US Renal Data System. USRDS 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004.
- Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 899-906.
- عزیزی، علی؛ عباسی، محمدرضا؛ عبدلی، غلامرضا. شیوع فشار خون و رابطه آن با سن، جنس و نمایه توده بدن در افراد بالای ۱۵ سال جمعیت تحت پوشش عرصه آموزش پزشکی جامعه‌نگر کرمانشاه (۱۳۸۲). مجله غاد. درون ریز و متابولیسم ایران ۱۳۸۷؛ دوره دهم (شماره ۴): ۳۲۹-۳۲۳.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azadbakht L, Etemadi A, Azizi F. High prevalence of the metabolic syndrome in Iranian adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 377-82.
- Azizi F, Ghanbarian A, Madjid M, Rahmani M. Distribution of blood pressure and prevalence of hypertension in Tehran adult population: Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS), 1999-2000. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 305-12.
- فخرزاده، حسین؛ نوری، معصومه؛ پورابراهیم، رسول؛ قطبی، سارا؛ حشمت، رامین؛ باستان حق، محمد حسن. شیوع فشار خون بالا و عوامل خطر ساز همراه در جمعیت شهری ۶۴-۲۵ ساله ساکن پایگاه تحقیقات جمعیتی دانشگاه علوم پزشکی تهران. مجله دیابت و لیپید ایران ۱۳۸۲؛ دوره ۳ (ویژه نامه ۱): ۴۳-۴۹.
- گودرزی، محمدرضا؛ بدخش، مهین؛ مسینایی نژاد، نصرت...؛ عباس زاده، محمد. تعیین شیوع پرفشاری خون در افراد بالای ۱۸ سال شهر زابل. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران ۱۳۸۳؛ دوره ۱۱ (شماره ۴۳): ۸۲۱-۸۲۸.

۱۵. یوسفی نژاد، وحید؛ شاه غیبی، شعله؛ عرب زاده، معصومه؛ سوری، معصومه؛ درویشی، نازیلا. شیوع فشارخون بالا در داوطلبین اهدای خون سازمان انتقال خون سنندج و عوامل مرتبط با آن در سال ۱۳۸۴. *مجله خون* ۱۳۸۵؛ دوره ۳ (شماره ۵): ۴۱۳-۴۱۸.
۱۶. فتاحی، ابراهیم؛ قندچیلر، ناهید. مطالعه شیوع فشار خون بالا در دو جامعه شهری و روستایی شهرستان تبریز و ارتباط آن با پارامترهای مختلف. *مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز* ۱۳۷۹؛ دوره ۳۴ (شماره ۴۷): ۱۵-۲۰.
۱۷. بهفروز، محمدرضا؛ سجادی، سیدمحمدعلی؛ صیادی اناری، احمدرضا. بررسی شیوع، میزان آگاهی، درمان و کنترل پرفشاری خون در افراد بالای ۱۸ سال شهرستان رفسنجان. *مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان* ۱۳۸۱؛ دوره ۱ (شماره ۲): ۸۵-۹۱.
۱۸. رف، مریم؛ نوری، مریم. عوامل مستعد کننده فشارخون بالا در بیماران مبتلا به پرفشاری خون. *چکبیده نامه دهمین کنگره تغذیه ایران؛ آبان؛ تهران، ایران*: ۱۳۸۷. ص ۱۸۵.
19. Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi F. Detection of cardiovascular risk factors by anthropometric measures in Tehranian adults: receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1110-8.
20. Sarraf-Zadegan N, Boshtam M, Mostafavi S, Rafiei M. Prevalence of hypertension and associated risk factors in Isfahan, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 1999; 5: 992-1001.
21. Azadbakht L, Esmailzadeh A. Red meat intake is associated with metabolic syndrome and the plasma C-reactive protein concentration in women. *J Nutr* 2009; 139: 335-9.
22. Esmailzadeh A, Azadbakht L. Food intake patterns may explain the high prevalence of cardiovascular risk factors among Iranian women. *J Nutr* 2008; 138: 1469-75.
23. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Dietary patterns, insulin resistance, and prevalence of the metabolic syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 910-8.
24. Couch S, Krummel D. Medical nutrition therapy for hypertension. In: Krause's food and nutrition therapy, 11th ed. Elsevier, Pennsylvania, US; 2004. P 900-16.
25. Bener A, Al-Suwaidi J, Al-Jaber K, Al-Marri S, Dagash MH, and Elbagi IE. The prevalence of hypertension and its associated risk factors in a newly developed country. *Saudi Med J* 2004; 25: 918-22.
26. Esmailzadeh A, Azadbakht L. Consumption of hydrogenated versus nonhydrogenated vegetable oils and risk of insulin resistance and the metabolic syndrome among Iranian adult women. *Diabetes Care* 2008; 31: 223-6.
27. Erem C, Arslan C, Hacıhasanoglu A, Deger O, Topbas M, Ukinc K, et al. Prevalence of obesity and association risk factors in Turkish population (Trabzon City, Turkey). *Obes Res* 2004; 12: 1117-27.
28. Azizi F, Esmailzadeh A, Mirmiran P. Obesity and cardiovascular disease risk factors in Tehran adults: a population-based study. *East Mediterr Health J* 2004; 10: 887-97.
29. Sadeghi M, Roohafza HR, and Kelishadi R. Blood pressure and associated cardiovascular risk factors in Iran: Isfahan Healthy Heart Programme. *Med J Malaysia* 2004; 59: 460-67.
30. Azadbakht L, Mirmiran P, Shiva N, and Azizi F. General obesity and central adiposity in representative sample of Tehranian adults: prevalence and determinants. *Int J Vitam Nutr Res* 2005; 75: 297-304.
31. Luke A, Kramer H, Adeyemo A, Forrester T, Wilks R, Schoeller D, et al. Relationship between blood pressure and physical activity assessed with stable isotopes. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 127-32.
32. Daniels SR. How could sugar-sweetened beverages cause blood pressure elevation? *J Pediatr* 2009; 154.
33. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard BV, Lefevre M, Lustig RH, et al. American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Epidemiology and Prevention. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 1011-20.
34. Dietary Guidelines Advisory Committee. *Dietary Guidelines for Americans 2005*. Washington, D.C: US Government Printing Office; 2005.
35. Sigman-Grant M, Morita J. Defining and interpreting intakes of sugars. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 815S-826S.
36. Block G. Foods contributing to energy intake in the US: data from NHANES III and NHANES 1999-2000. *J Food Comp Anal* 2004; 17:439-47.
37. Guthrie JF, Morton JF. Food sources of added sweeteners in the diets of Americans. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 43-51.
38. Bleich SN, Wang YC, Wang Y, Gortmaker SL. Increasing consumption of sugar-sweetened beverages among US adults: 1988-1994 to 1999-2004. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 372-81.
39. Duffey KJ, Popkin BM. Shifts in patterns and consumption of beverages between 1965 and 2002. *Obesity* (Silver Spring) 2007; 15: 2739-47.
40. Nielsen SJ, Popkin BM. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. *Am J Prev Med* 2004; 27: 205-210.
41. Vereecken CA, Inchley J, Subramanian SV, Hublet A, Maes L. The relative influence of individual and contextual socio-economic status on consumption of fruit and soft drinks among

- adolescents in Europe. *Eur J Public Health* 2005; 15: 224-32.
42. Nguyen S, Choi HK, Lustig RH, Hsu CY. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *J Pediatr* 2009; 154: 807-13.
 43. Esmailzadeh A, Azadbakht L. Major dietary patterns in relation to general obesity and central adiposity among Iranian women. *J Nutr* 2008; 138: 358-63.
 44. Coulston AM, Johnson RK. Sugar and sugars: myths and realities. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 351-53.
 45. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev* 2005; 63: 133-57.
 46. 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: 537-43.
 47. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* 2001; 357: 505-8.
 48. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004; 292: 927-34.
 49. 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: 963-9.
 50. Raben A, Vasilaras TH, Moller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 721-9.
 51. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 274-88.
 52. Vartanian LR, Schwartz MB, Brownell KD. Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health* 2007; 97: 667-75.
 53. Giammattei J, Blix G, Marshak HH, Wollitzer AO, Pettitt DJ. Television watching and soft drink consumption: associations with obesity in 11- to 13-year-old schoolchildren. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 882-6.
 54. James J, Thomas P, Cavan D, Kerr D. Preventing childhood obesity by reducing consumption of carbonated drinks: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328: 1237-41.
 55. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and BMI in children and adolescents: reanalyses of a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 438-9.
 56. Montonen J, Jarvinen R, Knekt P, Helivaara M, Reunanen A. Consumption of sweetened beverages and intakes of fructose and glucose predict type 2 diabetes occurrence. *J Nutr* 2007; 137: 1447-54.
 57. Palmer JR, Boggs DA, Krishnan S, Hu FB, Singer M, Rosenberg L. Sugar-sweetened beverages and incidence of type 2 diabetes mellitus in African American women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1487-92.
 58. Larsson S, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2009; 84: 1171-6.
 59. Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani JP. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: R730-7.
 60. Brownell KD, Farley T, Willett WC, Popkin BM, Chaloupka FJ, Thompson JW, et al. The public health and economic benefits of taxing sugar-sweetened beverages. *N Engl J Med* 2009; 361: 1599-605.
 61. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007; 116: 480-8.
 62. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 109-16.
 63. Martinez FJ, Rizza RA, Romero JC. High-fructose feeding elicits insulin resistance, hyperinsulinism, and hypertension in normal mongrel dogs. *Hypertension* 1994; 23: 456-63.
 64. Stavric B, Johnson WJ, Clayman S, Gadd RE, Chartrand A. Effect of fructose administration on serum urate levels in the uricase inhibited rat. *Experientia* 1976; 32: 373-4.
 65. Stirpe F, Della Corte E, Bonetti E, Abbondanza A, Abbati A, De Stefano F. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet* 1970; 2: 1310-1.
 66. Emmerson BT. Effect of oral fructose on urate production. *Ann Rheum Dis* 1974; 33: 276-80.
 67. Fox IH, Kelley WN. Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricemia in man. *Metabolism* 1972; 21: 713-21.
 68. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45: 34-8.
 69. Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Sumii K, Okubo M, Egusa G, et al. Hyperinsulinemia for the development of hypertension: data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. *Hypertens Res* 2001; 24: 531-6.
 70. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42: 474-80.
 71. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, Touma T, Kinjo K, Ohya Y, et al. Hyperuricemia as a predictor of

- hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 835-41.
72. He FJ, Marrero NM, MacGregor GA. Salt intake is related to soft drink consumption in children and adolescents: a link to obesity? *Hypertension* 2008; 51: 629-34.
 73. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1037-42.
 74. Frayn KN. Calculation of substrate oxidation rates in vivo from gaseous exchange. *J Appl Physiol* 1983; 55: 628-34.
 75. Berkey CS, Rockett HRH, Field AE, Gillman MW, Colditz GA. Sugar-added beverages and adolescent weight change. *Obesity Res* 2004; 12: 778-88.
 76. Winkelmayr WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curhan GC. Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. *JAMA* 2005; 294: 2330-5.
 77. Jurgens H, Haass W, Castaneda TR, Schurmann A, Koebnick C, Dombrowski F, et al. Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obes Res* 2005; 13: 1146-56.
 78. Drewnowski A, Bellisle F. Liquid calories, sugar, and body weight. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 651-61.
 79. Jansen RW, Penterman BJ, van Lier HJ, Hoefnagels WH. Blood pressure reduction after oral glucose loading and its relation to age, blood pressure and insulin. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1087-91.
 80. Schwarz JM, Acheson KJ, Tappy L, Piolino V, Muller MJ, Felber JP, et al. Thermogenesis and fructose metabolism in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1992; 262: E591-E8.
 81. Vollenweider P, Tappy L, Randin D, Schneiter P, Jequier E, Nicod P, et al. Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans. *J Clin Invest* 1993; 92: 147-54.
 82. Chong MF, Fielding BA, Frayn KN. Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1511-20.
 83. Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2963-72.
 84. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight /obese humans. *J Clin Invest* 2009; 119: 1322-34.
 85. Stanhope KL, Havel PJ. Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose, or high-fructose corn syrup. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1733S-7S.
 86. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1997; 79: 350-4.
 87. Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 911-22.
 88. Yoshida M, McKeown NM, Rogers G, Meigs JB, Saltzman E, D'Agostino R, et al. Surrogate markers of insulin resistance are associated with consumption of sugar-sweetened drinks and fruit juice in middle and older-aged adults. *J Nutr* 2007; 137: 2121-7.
 89. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 287:2414-23.
 90. Esmaillzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Dietary patterns and markers of systemic inflammation among Iranian women. *J Nutr* 2007; 137: 992-8.
 91. Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15596-601.
 92. Hofmann SM, Dong HJ, Li Z, Cai W, Altomonte J, Thung SN, et al. Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in the db/db mouse. *Diabetes* 2002; 51: 2082-9.
 93. Gao X, Qi L, Qiao N, Choi HK, Curhan G, Tucker KL, et al. Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women. *Hypertension* 2007; 50: 306-12.
 94. Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, Gelber AC, Charleston J, Norkus EP, et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1843-7.
 95. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41: 1183-90.
 96. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006; 27: 1174-81.
 97. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115: 2526-32.
 98. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Ohtsuka N. Relationship between serum uric acid concentration, metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2006; 45:605-14.
 99. Gagliardi ACM, Miname MH, Santos RD. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009; 202: 11-7.
 100. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1204-11.
 101. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal

- disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 51-9.
102. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 247-52.
 103. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28-33.
 104. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem* 1991; 266: 8604-8.
 105. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3553-62.
 106. Sautin Y, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: C584-96.
 107. Feig DI, Mazzali M, Kang D-H, Nakagawa T, Price K, Kannelis J, et al. Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S69-73.
 108. Quiroz Y, Pons H, Gordon KL, Rincón J, Chávez M, Parra G, et al. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from nitric oxide synthesis inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: F38-47.
 109. Bunag RD, Tomita T, Sasaki S. Chronic sucrose ingestion induces mild hypertension and tachycardia in rats. *Hypertension* 1983; 5: 218-225.
 110. Kamide K, Rakugi H, Higaki J, Okamura A, Nagai M, Moriguchi K, et al. The renin-angiotensin and adrenergic nervous system in cardiac hypertrophy in fructose-fed rats. *Am J Hypertens* 2002; 15: 66-71.
 111. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Jimenez A, Bautista P, Cristobal M, Nepomuceno T, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F423-F9.
 112. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 80-6.
 113. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F625-F31.
 114. Navarro-Cid J, Maeso R, Perez-Vizcaino F, Cachafeiro V, Ruilope LM, Tamargo J, et al. Effects of losartan on blood pressure, metabolic alterations, and vascular reactivity in the fructose-induced hypertensive rat. *Hypertension* 1995; 26: 1074-8.
 115. Vasudevan H, Xiang H, McNeill JH. Differential regulation of insulin resistance and hypertension by sex hormones in fructose-fed male rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H1335-H42.
 116. Galipeau D, Verma S, McNeill JH. Female rats are protected against fructose-induced changes in metabolism and blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H2478-H84.
 117. Denzer C, Muche R, Mayer H, Heinze E, Debatin KM, Wabitsch M. Serum uric acid levels in obese children and adolescents: linkage to testosterone levels and pre-metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 1225-32.
 118. Sekine T, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of renal organic anion transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F251-F61.
 119. Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1128-34.
 120. Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, Nakamura T, Sakamaki T. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. *Lancet* 1999; 354: 650.
 121. Ter Maaten JC, Voorburg A, Heine RJ, Ter Wee PM, Donker AJ, Gans RO. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 1997; 92: 51-8.
 122. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle. *Nutr Metab (Lond)* 2004; 1: 10.
 123. Brundin T, Branstrom R, Wahren J. Effects of oral vs. iv glucose administration on splanchnic and extrasplanchnic O₂ uptake and blood flow. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1996; 271: E496-E504.
 124. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 754S-765S.
 125. Rebello T, Hodges RE, Smith JL. Short-term effects of various sugars on antinatriuresis and blood pressure changes in normotensive young men. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 84-94.