Pejouhesh dar Pezeshki *(i.e., Research in Medicine)* **Original Article**

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2025; Vol. 49; No. 4

The Impact of Long-Term High-Fat/High-Fructose Diet Consumption on the Occurrence of Depressive-Like Behaviors in Adult Male Rats

Hanyeh Soltani Largani[1, 2], Sara Ojaghi[3], Fariba Azarkish[1, 2], Homeira Zardooz[2]*

1. Neurophysiology Research Center, Institute of Neuroscience and Cognition, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: February 03, 2026; Accepted: May 07, 2026

Abstract

Background and Aim: Evidence suggests that hypercaloric dietary patterns, particularly high-fat and high- fructose diets, may adversely affect mental health and behavior through metabolic disturbances and systemic inflammation. However, limited data are available regarding the combined effects of these dietary components on depressive- like behaviors. This study aimed to investigate the effects of long- term consumption of a high- fat/ high- fructose diet during adulthood on lipid profile, systemic inflammation, and depressive- like behavior in adult rats.

Methods: In the present experimental study, twenty male Wistar rats, 7-week-old were randomly assigned to two groups receiving either a standard chow diet or a high- fat/ high- fructose diet. The animals were fed their respective diets for eight weeks. At the end of the intervention period, plasma levels of free fatty acids (FFA), triglycerides (TG), and TNF-α were measured. Depressive- like behavior was evaluated using the forced swim test. Data were analyzed using the unpaired *t*-test.

Results: Consumption of a high- fat/ high- fructose diet resulted in increased plasma concentrations of FFA (control: 0.54 ± 0.04, diet: 0.76 ± 0.07, $P < 0.05$), TG (control: 47 ± 5.63, diet: 68.50 ± 4.86, $P < 0.05$), and TNF-α (control: 15.37 ± 1.25, diet: 97.75 ± 6.79, $P < 0.0001$), as well as a longer duration of immobility in the forced swim test (control: 219.8 ± 13.49, diet: 263.1 ± 11.20, $P < 0.05$).

Conclusion: Long- term consumption of a high- fat/ high- fructose diet during adulthood appears to induce dyslipidemia and systemic inflammation and is associated with the emergence of depressive- like behaviors. These findings highlight the close interplay between metabolic dysregulation, inflammation, and behavioral outcomes.

Keywords: High- fat/ high- fructose diet; Systemic inflammation; TNF-α; Depressive- like behavior; Forced swim test

Please cite this article as: Soltani Largani H, Ojaghi S, Azarkish F, Zardooz H. The Impact of Long- Term High- Fat/ High- Fructose Diet Consumption on the Occurrence of Depressive- Like Behaviors in Adult Male Rats. Pejouhesh dar Pezeshki. 2025;49(4):1-14.

***Corresponding Author:** Homeira Zardooz; **Email:** homeira_zardooz@sbmu.ac.ir
Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-25]

پژوهش در پزشکی
مقاله پژوهشی
فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی
دوره ۴۹، شماره ۴، سال ۱۴۰۴ شمسی، صفحات ۱ تا ۱۴

اثر مصرف درازمدت رژیم غذایی پرچرب- پرفروکتوز بر بروز رفتار شبه افسردگی در موش‌های صحرایی نر بالغ

هانیه سلطانی لرگانی[۱،۲]، سارا اجاقی[۳]، فریبا آذرکیش[۱،۲]، حمیرازردوز[۲*]

۱- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، پژوهشکده علوم اعصاب و شناخت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ایران.
۳- مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۱۷

چکیده

سابقه و هدف: شواهد نشان می‌دهند که الگوهای غذایی پرکالری، به‌ویژه رژیم‌های پرچرب و پرفروکتوز، می‌توانند با القای اختلالات متابولیکی و التهاب سیستمیک بر سلامت روان و رفتار اثر بگذارند. هرچند، داده‌های محدودی درباره اثر هم‌زمان آنها بر رفتارهای شبه افسردگی وجود دارد. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر مصرف طولانی مدت رژیم پرچرب- پرفروکتوز در دوره بزرگسالی بر التهاب سیستمیک، پروفایل لیپیدی و رفتار شبه افسردگی در موش‌های صحرایی نر بالغ انجام شد.

روش کار: در مطالعه تجربی حاضر ۲۰ سر موش صحرایی نر ویستار در پایان هفت هفتگی به‌طور تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده غذای استاندارد و غذای پرچرب- پرفروکتوز تقسیم شدند و به مدت ۸ هفته رژیم‌های مربوطه را دریافت کردند. در پایان دوره، غلظت‌های پلاسمایی FFA، TG و TNF-α اندازه‌گیری شد. از آزمون شنای اجباری جهت ارزیابی رفتار شبه افسردگی استفاده شد. نتایج با آزمون آماری t مستقل آنالیز شد.

یافته‌ها: مصرف رژیم پرچرب- پرفروکتوز، غلظت‌های پلاسمایی FFA (کنترل: ۰/۰۴ ± ۰/۵۴، رژیم: ۰/۰۷ ± ۰/۷۶، P<۰/۰۵)، TG (کنترل: ۵/۶۳ ± ۴۷، رژیم: ۴/۸۶ ± ۶۸/۵۰، P<۰/۰۵)، TNF-α (کنترل: ۱/۲۵ ± ۱۵/۳۷، رژیم: ۶/۷۹ ± ۹۷/۷۵، P<۰/۰۰۰۱) و مدت زمان بی‌حرکتی آزمون شنای اجباری (کنترل: ۱۳/۴۹ ± ۲۱۹/۸، رژیم: ۱۱/۲۰ ± ۲۶۳/۱، P<۰/۰۵) را افزایش داد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که مصرف طولانی‌مدت رژیم پرچرب پرفروکتوز در بزرگسالی موجب دیس‌لیپیدمی و التهاب سیستمیک می‌شود که با بروز رفتار شبه افسردگی همراه است. این یافته‌ها بر ارتباط تنگاتنگ متابولیسم، التهاب و رفتار تأکید می‌کند.

واژگان کلیدی: رژیم پرچرب- پرفروکتوز؛ التهاب سیستمیک؛ TNF-α؛ رفتار شبه افسردگی؛ آزمون شنای اجباری

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Soltani Largani H, Ojaghi S, Azarkish F, Zardooz H. The Impact of Long- Term High- Fat/ High- Fructose Diet Consumption on the Occurrence of Depressive- Like Behaviors in Adult Male Rats. Pejouhesh dar Pezeshki. 2025;49(4):1-14.

*نویسنده مسئول مکاتبات: حمیرا زردوز؛ آدرس پست الکترونیکی: homeira_zardooz@sbmu.ac.ir
گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ایران.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-25]

CC BY NC

مقدمه

افسردگی یکی ار شایع‌ترین ناهنجاری‌های روانی است. تخمین زده می‌شود که ۵/۷٪ از بزرگسالان سراسر جهان (تقریباً ۳۳۲ میلیون نفر) به افسردگی مبتلا هستند (۱). شیوع افسردگی حدود ۱/۵ برابر در زنان نسبت به مردان بیشتر است (۴/۶٪ در مردان و ۶/۹ ٪ در زنان) (۱، ۲) و عوامل محیطی مانند رژیم‌های غذایی نامتعادل نقش محوری در بیماری‌زایی آن ایفا می‌کنند (۳). به طور کلی نوع رژیم غذایی در دوران زندگی می‌تواند تأثیرات عمیقی بر سلامت روان و رفتارهای فرد داشته باشد. در این رابطه مصرف درازمدت هر یک از رژیم‌های غذایی پرچرب و پرفروکتوز به‌عنوان عواملی شناخته شده‌اند که می‌توانند منجر به بروز اختلالات رفتاری، از جمله رفتارهای شبه افسردگی شوند (۴). بر اساس مطالعه‌های گذشته مصرف رژیم غذایی پرچرب می‌تواند منجر به رفتارهای شبه افسردگی در مدل‌های حیوانی شود. به عنوان مثال، تحقیق‌ها نشان داده‌اند که موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب تغییرات قابل توجهی در رفتار از جمله افزایش اضطراب و علائم افسردگی نشان می‌دهند که اغلب با التهاب عصبی مرتبط است (۵). به علاوه موش‌های صحرایی یا mice هایی که به طور مزمن در معرض رژیم غذایی پرچرب قرار گرفتند، اختلالاتی شامل التهاب، سطح بالای کورتیکوسترون و نقص‌هایی مشابه با پیری زودرس مغز در ساختارهای لیمبیک را نشان دادند (۶). همچنین تحقیق‌ها نشان داده‌اند که رژیم غذایی پرفروکتوز می‌تواند منجر به تغییرات هورمونی و متابولیکی در مغز شود که این تغییرات با بروز اختلالات رفتاری افسردگی و اضطراب مرتبط است. به‌عنوان مثال، مطالعه‌ای نشان داد که مصرف رژیم غذایی پرفروکتوز در دوران نوجوانی باعث افزایش رفتارهای شبه افسردگی و تغییرات در بیان ژن‌های مرتبط با محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال می‌شود (۷). علاوه بر این، مصرف درازمدت این نوع رژیم غذایی می‌تواند منجر به اختلال در عملکرد میکروگلیا و کاهش نورون‌های جدید در هیپوکامپ شود، که این امر به نوبه خود می‌تواند به بروز رفتارهای شبه افسردگی منجر شود (۸). مطالعه‌های متعددی ارتباط بین التهاب سیستمیک و علائم افسردگی را گزارش کرده‌اند. افزایش سطح سیتوکین‌های التهابی، مانند TNF-α، با افزایش علائم افسردگی مرتبط بوده‌اند (۹، ۱۰). از سوی دیگر رژیم های غذایی پرچرب یا پرفروکتوز می‌توانند با ایجاد اختلال در پروفایل لیپیدی در بروز التهاب سیستمیک نقش داشته باشند. همچنین، رژیم‌های غذایی پرچرب باعث ایجاد التهاب مزمن خفیف می‌شوند که با افزایش سطح سیتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین-۶ (IL-6) و TNF-α مشخص می‌شود. این التهاب اغلب نتیجه افزایش بافت چربی است که واسطه‌های التهابی ترشح می‌کند که به التهاب سیستمیک کمک می‌کنند (۱۱). پژوهش‌های پیشین نشان دادند، TNF-α مستقل از اضطراب، شاخص توده بدنی، سطح کورتیزول، سن و جنس با نشانه‌های افسردگی پیوند دارد (۱۲). همچنین بر پایه پژوهش‌های پیشین، مواجهه با رژیم‌های غذایی پرچرب افزایش اینترلوکین-۶ (IL-6) و TNF-α و کاهش IL-10 را در هیپوکمپ به دنبال داشت. همچنین به کاهش مصرف سوکروز در آزمون ترجیح سوکروز[1] در رت‌های نر بالغ انجامید (۱۳). با توجه به مطالب ارائه‌شده و اهمیت و شیوع اختلالات رفتاری و مصرف رژیم‌های غذایی پرکالری، همچنین با توجه به اینکه مطالعه‌های محدودی به بررسی اثرات همزمان رژیم های غذایی پرچرب و پرفروکتوز، مشابه الگوی رژیم‌های غذایی جوامع امروزی، بر التهاب سیستمیک و ارتباط آن با اختلالات رفتاری پرداخته‌اند، این مطالعه به بررسی اثر مصرف درازمدت رژیم غذایی پرچرب- پرفروکتوز بر بروز رفتار شبه افسردگی در موش‌های صحرایی نر بالغ پرداخته است. این پژوهش در زمستان ۱۴۰۳ در گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد. نتایج آن می‌تواند عواقب متابولیک و رفتاری منفی ناشی از الگوهای غذایی رایج در جوامع امروزی را نشان دهد و به عنوان راهنمایی برای اتخاذ سیاست‌های درمانی مناسب و تشویق به اصلاح الگوهای نادرست غذایی عمل کند.

[1] sucrose preference test

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-25]

روش کار

در مطالعه تجربی حاضر کلیه روش‌ها و پروتکل‌های آزمایشگاهی توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد اخلاق IR.SBMU.AEC.1403.074 مورد تایید قرار گرفت. اصول کار با حیوانات بر اساس استانداردهای NIH (National Institutes of Health) برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی بوده است. در این مطالعه از ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار که در پایان دوره شیرخوارگی از حیوانخانه مرکز تحقیقات علوم اعصاب خریداری شدند، استفاده شد. موش‌ها در شرایط استاندارد آب، غذا و نور (با سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) در دمای تقریبا ثابت (۲ ± ۲۲) نگه‌داری شدند. سپس بر اساس دریافت و عدم دریافت غذای پرچرب- پرفروکتوز از پایان ۷ هفتگی در ۲ گروه ۱۰ تایی، بر اساس تجربیات گذشته (۱۴، ۱۵)، به شرح زیر قرار گرفتند:

۱- گروه کنترل (C): دریافت غذای استاندارد به مدت ۸ هفته

۲- گروه رژیم (H): دریافت غذای پرچرب-پرفروکتوز به مدت ۸ هفته

تهیه رژیم‌های غذایی

رژیم غذایی معمولی همان پلت‌های استاندارد تولید شده توسط شرکت بهپرور (ایران) بود و ۱۱/۱۷٪ انرژی حاصل از این رژیم غذایی از چربی (روغن سویا، ۴/۵ گرم درصد) تأمین می‌شد. رژیم غذایی پرچرب- پرفروکتوز در آزمایشگاه آماده می‌شد. به منظور تهیه هر ۱۰۰ گرم رژیم غذایی پرچرب- پرفروکتوز، ۳۴ گرم پلت‌های استاندارد آسیاب شده با ۳۱ گرم روغن پالم (حاوی ۴۴٪ اسید چرب اشباع پالمیتیک اسید (۱۶)، ۵ گرم فروکتوز، ۲۰ گرم ساکارز، ۸/۶۳ گرم پودر سویا و ۱/۳۷ گرم مواد معدنی مخلوط و به‌صورت پلت در اختیار حیوانات قرار داده می‌شد (۱۷). این غذا در یخچال (دمای ۴ درجه سانتی گراد) نگه‌داری و هر روز بخشی از آن در دسترس موش‌ها قرار داده می‌شد. ترکیب غذای استاندارد و پرچرب- پرفروکتوز در جدول ۱ و پروفایل اسیدهای چرب هر رژیم غذایی در جدول ۲ آورده شده است. غذای معمولی حاوی ۱۸/۵۳٪ اسیدهای چرب اشباع و ۸۱/۳۸٪ اسیدهای چرب غیر اشباع و غذای پرچرب محتوی ۶۷/۴۹٪ اسیدهای چرب اشباع و ۳۲/۳٪ اسیدهای چرب غیر اشباع بود.

جدول ۱- ترکیب غذای استاندارد و غذای پرچرب- پر فروکتوز.

ترکیب	غذای استاندارد		غذای پرچرب- پر فروکتوز	
	گرم ٪	کالری ٪	گرم ٪	کالری ٪
پروتئین	۲۳	۲۵/۳۸	۱۶/۴۵	۱۲/۲۶
کربوهیدرات	۵۷/۵	۶۳/۴۵	۱۹/۵۵	۱۴/۵۷
روغن سویا	۴/۵	۱۱/۱۷	۱/۵۳	۲/۵۷
چربی	-	-	۳۱	۵۱/۹۷
فروکتوز	-	-	۵	۳/۷۳
ساکاروز	-	-	۲۰	۱۴/۹۰
فیبر	۳	-	۱/۰۲	-
خاکستر	۸	-	۲/۷۲	-
فسفات	۰/۵۹	-	۰/۲۰	-
کلسیم	۰/۹۵	-	۰/۳۲	-
مخلوط معدنی	۲/۴۶	-	۲/۲۰	-
چگالی کالری (کیلوکالری بر گرم)	۳/۶۳		۵/۳۷	

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-25]

جدول ۲- نمایه‌ی اسیدهای چرب غذای استاندارد و غذای پرچرب- پر فروکتوز

گونه‌ی اسید چرب	درصد اسید چرب	
	غذای استاندارد	غذای پرچرب -پر فروکتوز
C6:0	-	۰/۴
C8:0	-	۰/۱۴
C10:0	-	۰/۰۸
C12:0	۰/۳	۰/۱۹
C14:0	۰/۲۷	۱/۰۳
C16:0	۱۴/۴	۴۳/۵۳
C16:1	-	۰/۳۳
C17:	-	۰/۱۱
C18:0	۳/۲۵	۳/۹۲
C18:1	۳۲/۳۴	۳۹/۹۴
C18:2	۴۹/۹۷	۹/۸۴
C18:3	-	۰/۵
C20:0	-	۰/۱۴
C20:4	-	۰/۰۶
C21:0	-	۰/۰۷
C24:0	-	۰/۰۱

اندازه گیری وزن بدن

وزن بدن زاده‌ها در هر گروه (۶ زاده در هر گروه) در پایان دوره آزمایش با ترازوی دیجیتال (Amput، چین، حساسیت ۰/۱ گرم) اندازه‌گیری شد.

روش خونگیری و اندازه‌گیری فاکتورهای پلاسمایی

در پایان مدت ۸ هفته رژیم غذایی، ۲۴ ساعت پس از انجام آزمون رفتاری و ۱۴ تا ۱۶ ساعت ناشتایی (ساعت ۹ صبح)، حیوانات با ایزوفلوران بیهوش شده و به دنبال اطمینان از فقدان واکنش برآمده از فشردن نوک پا، سر آنها با گیوتین قطع و خون‌گیری انجام شد (شش موش صحرایی در هر گروه). خون در لوله‌های اپندورف حاوی هپارین (IU/ml ۵۰۰۰) به میزان ۱۰ میکرولیتر به ازای هر میلی‌لیتر خون، جمع‌آوری شد. سپس لوله‌ها به‌مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و پلاسما جهت اندازه‌گیری غلظت‌های TG با استفاده از کیت‌های رنگ‌سنجی (شرکت زیست شیمی، ایران) و FFA با استفاده از کیت کالریمتریک اختصاصی (FFA assay kit، شرکت Zellbio، آلمان) اندازه‌گیری شدند. TNF-α نیز با استفاده از کیت الایزای Rat TNF-α (شرکت BioLegend ، آمریکا) اندازه‌گیری شد.

آزمون شنای اجباری[1]

در انتهای دوره آزمایش در حالی که حیوانات به مصرف رژیم‌های غذایی مربوطه ادامه می‌دادند، آزمون شنای اجباری جهت بررسی رفتار شبه افسردگی انجام شد. در این آزمون از استوانه شیشه‌ای به ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر و قطر ۲۰ سانتی‌متر استفاده شد. استوانه متناسب با اندازه موش با آب لوله‌کشی ۱ ± ۲۳ درجه سانتی‌گراد پر می‌شد (به طوری که اندام‌های عقبی حیوان با کف ظرف تماس نداشته باشد). موش‌ها به آرامی از ارتفاع ۲۰ سانتی‌متری به داخل آب رها می‌شدند. در روز اول (پیش آزمون)، حیوان به مدت ۱۵ دقیقه در استوانه قرار داده می‌شد و

[1] Forced swim test

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-25]

در روز بعد (آزمون اصلی)، حیوان به مدت ۵ دقیقه در استوانه قرار داده می‌شد. پس از هر بار قرارگیری در آب، حیوان به وسیله حوله خشک می‌شد، همچنین آب ظرف تعویض می‌شد. رفتار حیوانات توسط دوربین ثبت می‌شد. فرکانس و مدت زمان بی حرکتی حیوان در آب در طول آزمون اندازه گیری می‌شد. افزایش فرکانس و مدت زمان بی حرکتی، نشان‌دهنده وجود رفتار شبه افسردگی است (۱۸، ۱۹).

روش تجزیه و تحلیل آماری

نتایج به صورت Mean ± SEM گزارش شده است. در تمامی موارد P<0.05 به‌عنوان مرز معنادار بودن اختلافات در نظر گرفته شد. آزمون آماری t-test جهت بررسی اختلاف بین گروهی و با استفاده از نرم‌افزار Prism version 8 انجام شد. آزمون همبستگی Pearson نیز با استفاده از نرم‌افزار SPSS 26، جهت بررسی ارتباط بین متغیر التهاب و رفتار افسردگی انجام شد.

یافته‌ها

اثر مصرف طولانی مدت رژیم غذایی پرچرب- پرفروکتوز بر وزن بدن موش های صحرایی نر بالغ

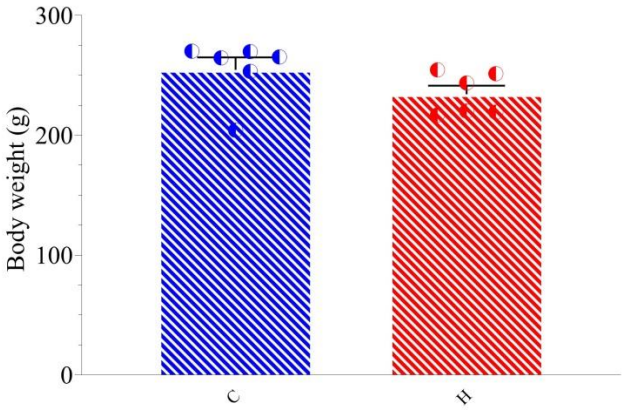
همان‌گونه که در نمودار ۱ نشان داده شده است، وزن بدن موش‌های گروه دریافت‌کننده رژیم غذایی پرچرب- پرفروکتوز (گروه رژیم) نسبت به گروه دریافت کننده غذای استاندارد (گروه کنترل) از نظر آماری تفاوت معناداری را نشان نمی‌دهد.

اثر مصرف طولانی مدت رژیم غذایی پرچرب- پرفروکتوز بر غلظت‌های FFA و TG پلاسما در موش‌های صحرایی نر بالغ

همان‌گونه که در نمودار ۲- الف نشان داده شده است، غلظت پلاسمایی اسیدهای چرب آزاد در گروه رژیم در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت (P<۰/۰۵). غلظت تری گلیسریدپلاسما نیز در گروه رژیم به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود (P<۰/۰۵) (نمودار ۲- ب).

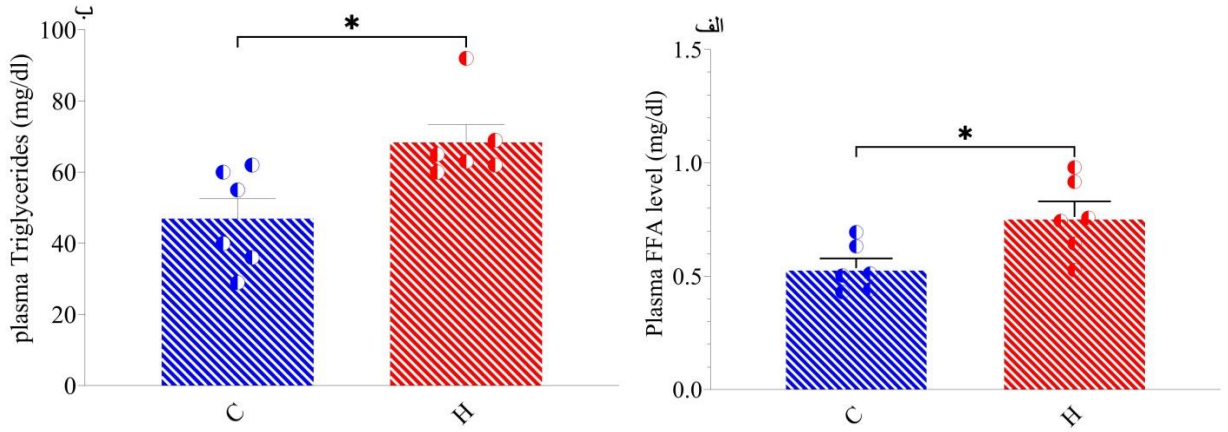
اثر مصرف طولانی مدت رژیم غذایی پرچرب- پرفروکتوز بر غلظت TNF-α پلاسما در موش های صحرایی نر بالغ

آنالیز آماری نشان داد که ۸ هفته مصرف رژیم پرکالری در گروه رژیم افزایش معناداری در غلظت پلاسمایی TNF-α در مقایسه با گروه کنترل ایجاد کرد (P<۰/۰۰۰۱) (نمودار ۳).

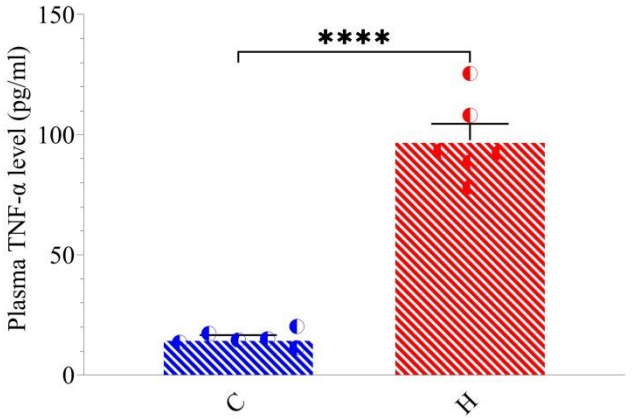


نمودار ۱- اثر دریافت رژیم پرچرب- پرفروکتوز بر وزن بدن موش‌های صحرایی نر بالغ. ستون‌ها میانگین ± خطای استاندارد میانگین (SEM) را برای هر گروه (۶ موش صحرایی در هر گروه) نشان می‌دهند. ستون آبی نشان‌دهنده گروه کنترل (C) و ستون قرمز نشان‌دهنده گروه دریافت‌کننده رژیم پرچرب- پرفروکتوز (H) است. دایره‌های کوچک نشان‌دهندهی داده‌های هر رت به‌صورت جداگانه در هر گروه هستند. H: high-fat/high fructose ،C: control

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-25]



نمودار ۲- اثر دریافت رژیم پرچرب- پرفروکتوز بر غلظت‌های (الف) اسیدهای چرب آزاد (FFA) و (ب) تری گلیسیرید پلاسما در موش‌های صحرایی نر بالغ. ستون‌ها میانگین ± خطای استاندارد میانگین (SEM) را برای هر گروه (۶ موش صحرایی در هر گروه) نشان می‌دهند. ستون آبی نشان‌دهنده گروه کنترل (C) و ستون قرمز نشان‌دهنده گروه دریافت‌کننده رژیم پرچرب- پرفروکتوز (H) است. دایره‌های کوچک نشان‌دهنده داده‌های هر رت به‌صورت جداگانه در هر گروه هستند. معناداری آماری میان گروه‌های آزمایش این‌گونه نشان داده شده است: *p <۰/۰۵. C: control، H: high-fat/high fructose، FFA: free fatty acid

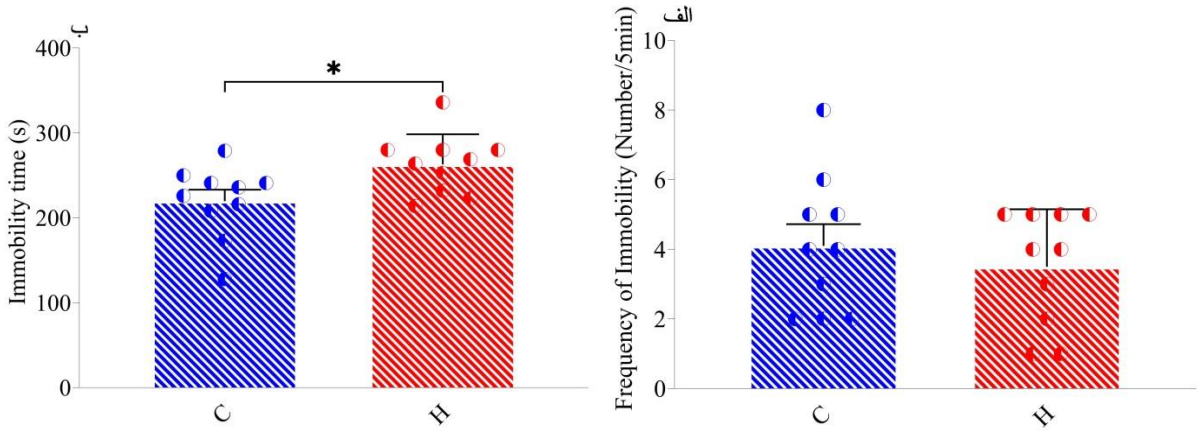


نمودار ۲- اثر دریافت رژیم پرچرب- پرفروکتوز بر غلظت پلاسمایی TNF-α در موش‌های صحرایی نر بالغ. ستون‌ها میانگین ± خطای استاندارد میانگین (SEM) را برای هر گروه (۶ موش صحرایی در هر گروه) نشان می‌دهند. ستون آبی نشان‌دهنده گروه کنترل (C) و ستون قرمز نشان‌دهنده گروه رژیم (H) است. دایره‌های کوچک نشان‌دهنده داده‌های هر رت به‌صورت جداگانه در هر گروه هستند. معناداری آماری میان گروه‌های آزمایش این‌گونه نشان داده شده است: ****p <۰/۰۰۰۱. C: control، H: high-fat/high fructose، TNF-α: tumor necrosis factor alpha

اثر مصرف طولانی مدت رژیم غذایی پرچرب- پرفروکتوز بر فرکانس و مدت زمان بی‌حرکتی طی آزمون شنای اجباری در موش‌های صحرایی نر بالغ

بر اساس آنچه در نمودار ۴- الف نمایش داده شده است، فرکانس بی‌حرکتی تفاوت معناداری بین گروه‌ها نشان نداد. هرچند مدت زمان بی‌حرکتی در گروه دریافت کننده رژِیم پرچرب- پر فروکتوز (گروه رژیم) در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری بیشتر بود (P<۰/۰۵) (نمودار ۴- ب).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-25]



نمودار ۳- اثر دریافت رژیم پرچرب- پرفروکتوز بر (الف) فرکانس بی‌حرکتی و (ب) مدت زمان بی‌حرکتی طی آزمون شنای اجباری در موش‌های صحرایی نر بالغ. ستون‌ها میانگین ± خطای استاندارد میانگین (SEM) را برای هر گروه (۱۰ موش صحرایی در هر گروه) نشان می‌دهند. ستون آبی نشان‌دهنده گروه کنترل (C) و ستون قرمز نشان‌دهنده گروه رژیم (H) است. دایره‌های کوچک نشان‌دهنده داده‌های هر رت به‌صورت جداگانه در هر گروه هستند. معناداری آماری میان گروه‌های آزمایش این‌گونه نشان داده شده است: H: high-fat/high fructose ،C: control .*p <۰/۰۵

همبستگی بین غلظت پلاسمایی TNF-α و مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری در هر یک از گروه های رژیم غذایی استاندارد و پرچرب- پرفروکتوز

آزمون همبستگی در گروه مصرف کننده غذای استاندارد همبستگی منفی (Pearson's coefficient= -0.337) و غیر معنادار (P=0.513) بین دو متغیر غلظت پلاسمایی TNF-α و مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری را نشان داد. در حالی‌که در گروه رژیم غذایی پرچرب-پرفروکتوز همبستگی مثبت (Pearson's coefficient= 0.401) بین این دو متغیر مشاهده شد که از لحاظ آماری معنادار نبود (P=0.431).

بحث

یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که مصرف طولانی‌مدت رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز در بزرگسالی به‌طور قابل توجهی غلظت‌های پلاسمایی اسیدهای چرب آزاد و تری‌گلیسیریدها را در موش‌های صحرایی نر بالغ افزایش می‌دهد. این موضوع نشان‌دهنده اختلال در هومئوستاز چربی‌ها به‌دلیل دریافت رژیم غذایی پرکالری است (۲۰). این یافته‌ها با گزارش‌های قبلی همسو است که نشان می‌دهند مواجهه با رژیم غذایی پرچرب- پرفروکتوز می‌تواند هومئوستاز انرژی را مختل کند و ناهنجاری در سوخت و ساز گلوکز و چربی را به دنبال داشته باشد (۲۱). مصرف ۱۰ و ۳۰ هفته رژیم غذایی پرچرب- پرفروکتوز (حاوی ۶۱/۷٪ فروکتوز و ۱۲٪ چربی خوک) موجب افزایش معنادار غلظت تری گلیسیرید پلاسما در موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد اسپراگ دالی شد (۲۲). در تحقیق دیگر که موش‌های صحرایی نر به مدت ۱۸۰ روز با یک رژیم غذایی پرچرب که شامل چربی گاوی و کلسترول (به‌ترتیب ۱۹٪ و ۲٪ از کل رژیم) بود، تغذیه شدند، مصرف این رژیم غذایی منجر به بیوسنتز جبرانی اسیدهای چرب در کبد موش ها و اختلال در انتقال فعال اسیدهای چرب به سلول‌های بافتی شد (۲۳). افزایش اسیدهای چرب آزاد معمولاً به افزایش دریافت چربی از راه رژیم غذایی، افزایش لیپولیز در بافت چربی و کاهش اثر انسولین بر آزادسازی چربی نسبت داده می‌شود؛ پدیده‌ای که در رژیم‌های غذایی پرچرب و پرفروکتوز به‌طور گسترده‌ای گزارش شده است (۲۴). از سوی دیگر، افزایش همزمان تری‌گلیسیریدهای پلاسما در گروهی که رژیم پرچرب- پرفروکتوز دریافت کرده‌اند، می‌تواند ناشی از افزایش تولید چربی نوپدید در کبد و ترشح لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسیرید باشد که به‌دنبال ورود مستقیم فروکتوز به کبد و

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-25]

فعال‌شدن مسیرهای لیپوژنز اتفاق می‌افتد (۲۵، ۲۶). فروکتوز با دور زدن تنظیم انسولینی و افزایش تولید پیش‌سازهای لیپیدی، به‌ویژه در شرایط دریافت بالای چربی، نقش مهمی در تشدید دیس‌لیپیدمی ایفا می‌کند (۲۷). افزایش میانجی‌های چربی سمّی (مانند سرامیدها و اسیدهای چرب آزاد) به فعال‌سازی مسیرهای التهابی و افزایش سیتوکین‌های پیش برنده التهاب مانند TNF-α می‌انجامد (۱۳) که پیام‌رسانی انسولین را به‌ویژه در راه IRS1[1]-PI3K[2]-Akt[3] مختل می‌کند و مقاومت به انسولین را به دنبال دارد (۲۸). IRS-1 پروتئین آداپتور اصلی گیرنده انسولین است. فسفریلاسیون اسیدهای آمینه تیروزین این پروتئین توسط گیرنده انسولین (۱۴) سبب فعال سازی مسیر ERK[4] /MAPK[5] و در نتیجه ایجاد اثرات میتوژنیک و نوروتروفیک انسولین می‌شود (۱۵). در مقابل، فسفریلاسیون اسیدهای آمینه سرین و ترئونین IRS-1 توسط کینازهایی مانند JNK[6]، IKK[7] و mTOR[8]، سبب مهار فسفریلاسیون تیروزین و در نتیجه عدم اتصال IRS-1 به PI3K و در نهایت مقاومت به انسولین می‌شود (۱۶, ۱۷). سیتوکین‌های التهابی مانند TNF-α و IL-6 با فعال‌سازی کینازهای JNK و IKK، فسفریلاسیون اسیدهای آمینه سرین IRS-1 را القا و سیگنالینگ انسولین را مهار می‌کنند (۱۷، ۱۸). در این مطالعه، افزایش معنادار TNF-α پلاسما در موش‌های دریافت‌کننده رژیم پرچرب- پرفروکتوز نشان‌دهنده فعال‌شدن پاسخ التهابی سیستمیک است که ارتباط نزدیکی با افزایش اسیدهای چرب آزاد و اختلال در متابولیسم چربی‌ها دارد (۲۹، ۳۰). Lozano و همکاران نیز نتیجه مشابهی در موش‌های صحرایی نر ویستار به دنبال مصرف درازمدت رژیم پرچرب- پرفروکتوز (رژیم پرچرب حاوی ۲۱٪ چربی به همراه محلول ۲۵٪ فروکتوز در آب) به دست آوردند (۳۱). مطالعه‌های قبلی نشان داده‌اند که اسیدهای چرب آزاد می‌توانند با فعال‌سازی مسیرهای وابسته به گیرنده‌های شبه تول[9]، تولید سیتوکین‌های التهابی مانند TNF-α را افزایش دهند و چرخه معیوب التهاب و دیس‌لیپیدمی را تقویت کنند (۳۲، ۳۳). افزایش اسیدهای چرب آزاد نیز می‌تواند منجر به فسفوریلاسیون سرین IRS-1 شود (۳۴) و سیگنالینگ انسولین را مختل کند. از سوی دیگر پژوهش‌های حیوانی نشان داده‌اند، فقدان گیرنده انسولین در هیپوتالاموس موجب بروز رفتارهای شبه افسردگی و شبه اضطرابی می‌شود. بنابراین وجود انسولین در مغز و سیگنالینگ آن یکی از اجزاء مهم در تنظیم اختلالات عصبی- روانی است (۳۵، ۳۶). همچنین، مواجهه با رژیم غذایی پرچرب- پرفروکتوز به برانگیختن پاسخ پروتئین تانخورده (UPR) می‌انجامد که جدا شدن BIP از پروتئین‌های حسگر غشا شبکه‌ی آندوپلاسمی (PERK[10]، IRE1α[11] و ATF6[12]) و استرس شبکه آندوپلاسمی (ER) را به دنبال دارد. فعالیت درازمدت IRE1α بیان سیتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین‌ها و TNF-α را افزایش می‌دهد (۳۷، ۳۸). التهاب و استرس ER برآمده از غذای پرچرب پرفروکتوز به کاهش پاکسازی انسولین و مقاومت به انسولین می‌انجامد (۴۲-۳۹). در این رابطه، مصرف رژیم غذایی پرچرب از روز ۲۱ پس از تولد به مدت ۲۰ هفته موجب کاهش محتوای انسولین و مقدار پروتئین رسپتور انسولین هیپوکمپ، افزایش سطح کورتیکوسترون پلاسما و هیپوکمپ به همراه افزایش شاخص‌های استرس ER (پروتئین‌های BIP[13] و CHOP[14]) هیپوکمپ موش های صحرایی نر شد. در این حیوانات تحمل گلوکز و حافظه فضایی نیز دچار اختلال شد (۴۳). از آنجا که سیگنالینگ انسولین در آمیگدال برای تنظیم اضطراب و خلق ضروری است، کاهش انسولین بافتی همراه با کاهش IRS-1 فسفریله، به مقاومت به انسولین مغزی می‌انجامد که با اضطراب و افسردگی در مدل‌های حیوانی و انسان همراه است (۴۶-۴۴). مقاومت به انسولین می‌تواند

[1] Insulin receptor substrate 1
[2] Phosphoinositid-3-Kinasen
[3] as known commonly also is which, homolog oncogene viral thymoma murine V-akt
[4] Extracellular- signal- regulated kinase
[5] Mitogen- activated protein kinase
[6] c-Jun N-terminal kinase
[7] Inhibitor of nuclear factor-κB (IκB) kinase
[8] Mammalian target of rapamycin

[9] Toll like receptors
[10] Protein kinase R (PKR)-like endoplasmic reticulum kinase (PERK)
[11] enzyme requiring- Inositol1 α
[12] factor transcription Activating6
[13] Binding immunoglobulin protein
[14] protein homologous C/EBP

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-25]

سیگنال‌دهی دوپامین و عملکرد میتوکندری را مختل کند که هر دو برای تنظیم خلق و خو حیاتی هستند (۴۷، ۴۸). وجود التهاب خفیف، که معمولاً با استرس ER همراه است، مقاومت به انسولین را تشدید می‌کند و در توسعه اختلالات خلقی نقش دارد. سیتوکین‌های التهابی نیز می‌توانند بر سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی تأثیر بگذارند و به پاتوفیزیولوژی اضطراب و افسردگی کمک کنند که به ارتباط متقابل سلامت متابولیک و روانی اشاره می‌کند (۴۹، ۵۰). مطالعه‌های حیوانی نشان داده‌اند که مقاومت به انسولین در آمیگدالا با افزایش رفتارهای شبیه اضطراب و افسردگی مرتبط است. به‌عنوان مثال، موش‌هایی که دارای حذف گیرنده انسولین خاص مغز هستند، علائم اضطراب و افسردگی را نشان می‌دهند که نشان می‌دهد سیگنال‌دهی صحیح انسولین برای حفظ سلامت عاطفی حیاتی است (۴۶). افزایش TNF-α علاوه بر نقش آن در اختلالات متابولیکی، می‌تواند بر محور ایمنی-عصبی تأثیر گذاشته و پیامدهای رفتاری به همراه داشته باشد (۵۱، ۵۲). در همین راستا، مدت زمان بی‌حرکتی در زاده‌های دریافت‌کننده رژیم پرچرب-پرفروکتوز به‌طور معناداری افزایش یافت که معمولاً به‌عنوان نشانه‌ای از رفتارهای شبه افسردگی تفسیر می‌شود (۵۳، ۵۴). در این رابطه، آزمون همبستگی پیرسون نیز وجود یک ارتباط مثبت میان غلظت پلاسمایی TNF-α و مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری در گروه رژیم غذایی پرچرب- پرفروکتوز را نشان داد. اگرچه این همبستگی از نظر آماری معنادار نبود، اما بیانگر وجود یک روند ارتباطی میان این دو متغیر است. به نظر می‌رسد در صورت افزایش حجم نمونه‌ها (برای مثال بیش از ۲۰ نمونه)، احتمال دستیابی به سطح معناداری آماری وجود داشته باشد. با این حال، باید در نظر داشت که بر اساس مقررات و ملاحظات اخلاقی مربوط به کار با حیوانات آزمایشگاهی، افزایش تعداد نمونه‌ها خود به‌عنوان یک محدودیت مطرح می‌شود. شایان ذکر است که در گروه دارای رژیم غذایی استاندارد، همبستگی منفی مشاهده شد؛ که می‌تواند بیانگر آن باشد که در محدوده طبیعی، افزایش جزئی در سطح این سیتوکین ممکن است پاسخی رفتاری مناسب و سازگارانه (adaptive) را در برابر محرک‌های محیطی برانگیزد. در این راستا مطالعات نشان داده‌اند که TNF-α فقط یک سایتوکاین التهابی نیست؛ بلکه در فیزیولوژی طبیعی سیناپس‌ها نیز نقش دارد. تحقیق‌ها نشان داده‌اند که TNF-αدر تنظیم قدرت سیناپسی، شکل‌پذیری (plasticity)، و بقای نورون‌ها دخیل است و در سطوح پایین، این اثرات می‌توانند مفید باشند (۵۵). در مطالعه‌های گذشته نیز مصرف رژیم غذایی پرچرب از پایان شیرخوارگی تا ۲۳ هفتگی در موش‌های صحرایی نژاد ویستار موجب افزایش معنادار مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری شد (۵۶). همچنین مصرف رژیم غذایی پرفروکتوز ۶۰٪ در موش های C57BL/6J به مدت ۱۲ هفته، از ۸ هفتگی، به طور غیر معنادار مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری را افزایش و به طور معنادار میزان مصرف سوکروز را در آزمون ترجیح سوکروز کاهش داد (۸). در هر دو مطالعه‌ی اخیر این نتایج نشانه بروز رفتار شبه افسردگی در نظر گرفته شد. همچنین Du و همکاران مشاهده کردند که کاربرد رژیم غذایی پرچرب-پرفروکتوز در mice همراه با القاء کبد چرب غیرالکلی، التهاب عصبی و رفتارهای شبه افسردگی و شبه اضطرابی است (۵۷). بنابراین افزایش مدت زمان بی‌حرکتی احتمالاً بازتاب اثرات تجمعی التهاب سیستمیک، افزایش سیتوکین‌های التهابی و اختلال در تعادل متابولیسم است که به‌دلیل مصرف طولانی‌مدت رژیم‌های پرکالری ایجاد می‌شود (۵۸، ۵۹). همچنین التهاب غالبا با تغییرات شاخص‌های استرس اکسیداتیو همراه بوده و مطالعه‌های متعددی نشان داده‌اند که رژیم‌های غذایی پرچرب و/یا پر فروکتوز می‌توانند با افزایش التهاب و القاء استرس اکسیداتیو بر عملکرد سیستم عصبی مرکزی اثر گذاشته و زمینه بروز رفتارهای شبه‌افسردگی را فراهم کنند (۶۱-۵۹).

محدودیت‌ها

در این مطالعه، TNF-α به عنوان یک نشانگر التهابی اندازه‌گیری شد. با این حال، TNF-α به تنهایی نشان دهنده التهاب سیستمیک نیست و برای ارزیابی جامع‌تر پاسخ التهابی، نیاز به سنجش سایر سیتوکین‌های التهابی (مانند IL-6، IL-1β) و ضدالتهابی (مانند IL-10) وجود دارد. این امر به درک بهتر گستردگی و شدت پاسخ التهابی کمک می‌کند. همچنین،

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-25]

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی اختلالات متابولیکی و عصبی-روانی ایفا می‌کند (۶۲، ۶۳). با این حال، در این پژوهش، شاخص‌های مربوط به استرس اکسیداتیو اندازه‌گیری نشدند. از آنجا که التهاب و استرس اکسیداتیو اغلب همراه یکدیگر عمل می‌کنند و می‌توانند مقاومت به انسولین را تشدید کنند، عدم بررسی استرس اکسیداتیو، درک ما را از مکانیسم‌های مولکولی دخیل محدود می‌سازد. در این پژوهش آزمون شنای اجباری به عنوان یک مدل رفتاری برای ارزیابی علائم شبه افسردگی استفاده شده است. اگرچه افزایش مدت زمان بی‌حرکتی در این آزمون معمولاً به عنوان نشانه‌ای از رفتار شبه افسردگی تفسیر می‌شود، اما نتایج این آزمون به تنهایی نشانه کامل افسردگی نیست زیرا عواملی چون توانایی حرکتی، وزن بدن و متابولیسم حیوان می‌توانند بر نتایج آن تأثیر بگذارند (۶۴، ۶۵). بنابراین لازم است سایر آزمون‌های رفتاری نیز جهت تایید بروز افسردگی انجام شود. افزون بر این در پژوهش حاضر اندازه‌گیری پروتئین‌های دخیل در سیگنالینگ انسولین مانند IRS-1 و نشانگرهای استرس ER اندازه‌گیری نشدند. همان‌طور که در قسمت بحث اشاره شد سیگنالینگ انسولین در مغز، به ویژه در آمیگدال، نقش حیاتی در تنظیم خلق و خو و اضطراب دارد (۴۴-۴۶). علاوه بر این، استرس ER نیز در این فرآیندها نقش دارد (۴۳). با توجه به تعاملات پیچیده بین این مسیرها، شناسایی سهم دقیق هر یک از این عوامل در بروز اختلال رفتاری مشاهده شده، نیازمند مطالعه‌های بیشتری است.

پیشنهادها

با توجه به محدودیت‌های شناسایی شده در مطالعه حاضر، تحقیق‌های آتی می‌توانند بر محورهای زیر تمرکز کنند تا درک عمیق‌تری از مکانیسم‌های دخیل در ارتباط میان اختلالات متابولیکی و عصبی- روانی به دست آید:

پیشنهاد می‌شود در مطالعه‌های آتی، علاوه بر TNF-α، پروفایل کامل‌تری از سیتوکین‌های پیش‌برنده التهاب (مانند IL-6، IL-1β) و ضدالتهاب (مانند IL-10) اندازه‌گیری شود. همچنین سنجش شاخص‌های استرس اکسیداتیو (مانندMDA، GSH) به طور همزمان با مارکرهای التهابی، می‌تواند درک جامع‌تری از ارتباط بین التهاب، استرس اکسیداتیو و اختلالات متابولیکی و رفتاری ارائه دهد. افزون بر این، در پژوهش‌های آتی بهتر است پروتئین‌های کلیدی در مسیر پیام‌رسانی انسولین، (مانند IRS-1) و وضعیت فسفوریلاسیون آن در مغز (به ویژه آمیگدال) مورد سنجش قرار گیرند. این کار به روشن شدن نقش دقیق مقاومت به انسولین مرکزی در بروز رفتارهای شبه افسردگی کمک خواهد کرد. ارزیابی مستقیم نشانگرهای استرس ER مانند (BIP و CHOP) در نواحی مرتبط مغزی نیز به درک بهتر چگونگی ارتباط استرس ER با اختلالات خلقی و متابولیکی کمک می‌کند. در نهایت، برای تایید یافته‌های آزمون شنای اجباری و اطمینان از اینکه تغییرات مشاهده شده برآمده از رفتارهای شبه افسردگی هستند، پیشنهاد می‌شود از آزمون‌های رفتاری تکمیلی (مانند آزمون ترجیح سوکروز) نیز استفاده شود.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که مصرف طولانی‌مدت رژیم پرچرب- پرفروکتوز در بزرگسالی می‌تواند با ایجاد دیس‌لیپیدمی و التهاب سیستمیک، به بروز تغییرات رفتاری شبه افسردگی در موش های صحرایی نر بالغ منجر شود و بر ارتباط نزدیک میان متابولیسم، التهاب و رفتار تأکید می‌کند.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بررسی و با کد اخلاق IR.SBMU.AEC.1403.074 ثبت شده است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل بخشی از پایان‌نامه خانم هانیه سلطانی با شماره ثبت ۱۴۰۳۶۱ برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بود.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-25]

References

1.https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression.

2. Woody C, Ferrari A, Siskind D, Whiteford H, Harris M. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. Journal of affective disorders. 2017;219:86-92.

3. Fernandes DJ, Spring S, Roy AR, Qiu LR, Yee Y, Nieman BJ, et al. Exposure to maternal high-fat diet induces extensive changes in the brain of adult offspring. Translational psychiatry. 2021;11(1):149.

4. Wang C, Li H, Chen C, Yao X, Yang C, Yu Z, et al. High-fat diet consumption induces neurobehavioral abnormalities and neuronal morphological alterations accompanied by excessive microglial activation in the medial prefrontal cortex in adolescent mice. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(11):9394.

5. Li Y, Cheng Y, Zhou Y, Du H, Zhang C, Zhao Z, et al. High fat diet-induced obesity leads to depressive and anxiety-like behaviors in mice via AMPK/mTOR-mediated autophagy. Experimental neurology. 2022;348:113949.

6. Dutheil S, Ota KT, Wohleb ES, Rasmussen K, Duman RS. High-fat diet induced anxiety and anhedonia: impact on brain homeostasis and inflammation. Neuropsychopharmacology. 2016;41(7):1874-87.

7. Harrell CS, Burgado J, Kelly SD, Johnson ZP, Neigh GN. High-fructose diet during periadolescent development increases depressive-like behavior and remodels the hypothalamic transcriptome in male rats. Psychoneuroendocrinology. 2015;62:252-64.

8. Wang Q, Wang Y, Hu Y, Xie P, Li F, Mu R, et al. High-fructose diet induces depressive-like behaviors and short-term memory deficits through hippocampal neurogenesis impairment via neural stem cell dysfunction. Nutrition & Metabolism. 2025;22(1):149.

9. Milaneschi Y, Kappelmann N, Ye Z, Lamers F, Moser S, Jones PB, et al. Association of inflammation with depression and anxiety: evidence for symptom-specificity and potential causality from UK Biobank and NESDA cohorts. Molecular psychiatry. 2021;26(12):7393-402.

10. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? BMC medicine. 2013;11(1):200.

11. Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, Mussin N, Walkowiak D, Aringazina R, et al. High-fat, western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota: a narrative review. Cells. 2021;10(11):3164.

12. Martino PL, Pulopulos MM, Del Canto C, Dupanlou ML, Rubio SM, Bonet JL. High levels of TNF-α are associated with symptoms of depression in health professionals at a hospital. Revista de Psiquiatría y Salud Mental. 2021.

13. Hersey M, Woodruff JL, Maxwell N, Sadek AT, Bykalo MK, Bain I, et al. High-fat diet induces neuroinflammation and reduces the serotonergic response to escitalopram in the hippocampus of obese rats. Brain, behavior, and immunity. 2021;96:63-72.

14. Ghalami J, Zardooz H, Rostamkhani F, Farrokhi B, Hedayati M. High-fat diet did not change metabolic response to acute stress in rats. EXCLI journal. 2011;10:205.

15. Sadeghimahalli F, Karbaschi R, Zardooz H, Khodagholi F, Rostamkhani F. Effect of early life stress on pancreatic isolated islets' insulin secretion in young adult male rats subjected to chronic stress. Endocrine. 2015;48(2):493-503.

16. Mancini A, Imperlini E, Nigro E, Montagnese C, Daniele A, Orrù S, et al. Biological and nutritional properties of palm oil and palmitic acid: effects on health. 2015;20(9):17339-61.

17. Gomaa AA, Makboul RM, Al-Mokhtar MA, Nicola MA. Polyphenol-rich Boswellia serrata gum prevents cognitive impairment and insulin resistance of diabetic rats through inhibition of GSK3β activity, oxidative stress and pro-inflammatory cytokines. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019;109:281-92.

18. Di Liberto V, Frinchi M, Verdi V, Vitale A, Plescia F, Cannizzaro C, et al. Anxiolytic effects of muscarinic acetylcholine receptors agonist oxotremorine in chronically stressed rats and related changes in BDNF and FGF2 levels in the hippocampus and prefrontal cortex. Psychopharmacology. 2017;234:559-73.

19. Brandwein C, Leenaars CH, Becker L, Pfeiffer N, Iorgu A-M, Hahn M, et al. A systematic mapping review of the evolution of the rat Forced Swim Test: Protocols and outcome parameters. Pharmacological research. 2023;196:106917.

20. Pang J, Xi C, Huang X, Cui J, Gong H, Zhang T. Effects of excess energy intake on glucose and lipid metabolism in C57BL/6 mice. PLoS One. 2016;11(1):e0146675.

21. Izadi MS, Eskandari F, Binayi F, Salimi M, Rashidi FS, Hedayati M, et al. Oxidative and endoplasmic reticulum stress develop adverse metabolic effects due to the high-fat high-fructose diet

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-25]

consumption from birth to young adulthood. Life sciences. 2022;309:120924.

22. Tranchida F, Tchiakpe L, Rakotoniaina Z, Deyris V, Ravion O, Hiol A. Long-term high fructose and saturated fat diet affects plasma fatty acid profile in rats. J Zhejiang Univ Sci B. 2012;13(4):307-17.

23. Zhukova NV, Novgorodtseva TP, Denisenko YK. Effect of the prolonged high-fat diet on the fatty acid metabolism in rat blood and liver. Lipids Health Dis. 2014;13:49.

24. Paniagua JA. Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome. World journal of diabetes. 2016;7(19):483.

25. Veltien A. Dietary lipids do not contribute to the higher hepatic triglyceride levels of fructose-compared to glucose-fed mice. The FASEB Journal. 2014.

26. Azevedo-Martins AK, Santos MP, Abayomi J, Ferreira NJR, Evangelista FSJN. The impact of excessive fructose intake on adipose tissue and the development of childhood obesity. 2024;16(7):939.

27. Baharuddin B. The impact of fructose consumption on human health: Effects on obesity, hyperglycemia, diabetes, uric acid, and oxidative stress with a focus on the liver. Cureus. 2024;16(9).

28. Folestad E, Falkevall A. “Regulation of adipose-derived fatty acid flux to the liver”-Impact on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research. 2024;37:100559.

29. Wang Y, Qi W, Song G, Pang S, Peng Z, Li Y, et al. High-fructose diet increases inflammatory cytokines and alters gut microbiota composition in rats. Mediators of inflammation. 2020;2020(1):6672636.

30. Wang Z, Liu D, Wang F, Liu S, Zhao S, Ling E-A, et al. Saturated fatty acids activate microglia via Toll-like receptor 4/NF-κB signalling. British Journal of Nutrition. 2012;107(2):229-41.

31. Lozano I, Van der Werf R, Bietiger W, Seyfritz E, Peronet C, Pinget M, et al. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. Nutr Metab (Lond). 2016;13:15.

32. Luo Y, Lin H. Inflammation initiates a vicious cycle between obesity and nonalcoholic fatty liver disease. Immunity, Inflammation and Disease. 2021;9(1):59-73.

33. Olivares-Vicente M, Herranz-López M. The interplay between oxidative stress and lipid composition in obesity-induced inflammation: Antioxidants as therapeutic agents in metabolic diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2025;26(17):8544.

34. Ferreira LS, Fernandes CS, Vieira MN, De Felice FG. Insulin resistance in Alzheimer's disease. Frontiers in neuroscience. 2018;12:830.

35. Agrawal R, Reno CM, Sharma S, Christensen C, Huang Y, Fisher SJJAJoP-E, et al. Insulin action in the brain regulates both central and peripheral functions. 2021;321(1):E156-E63.

36. Milstein JL, Ferris HAJMM. The brain as an insulin-sensitive metabolic organ. 2021;52:101234.

37. Fernandes-da-Silva A, Miranda CS, Santana-Oliveira DA, Oliveira-Cordeiro B, Rangel-Azevedo C, Silva-Veiga FM, et al. Endoplasmic reticulum stress as the basis of obesity and metabolic diseases: focus on adipose tissue, liver, and pancreas. European journal of nutrition. 2021;60(6):2949-60.

38. Salvado L, Palomer X, Barroso E, Vázquez-Carrera M. Targeting endoplasmic reticulum stress in insulin resistance. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2015;26(8):438-48.

39. Softic S, Stanhope KL, Boucher J, Divanovic S, Lanaspa MA, Johnson RJ, et al. Fructose and hepatic insulin resistance. Critical reviews in clinical laboratory sciences. 2020;57(5):308-22.

40. Binayi F, Saeidi B, Farahani F, Izadi MS, Eskandari F, Azarkish F, et al. Sustained feeding of a diet high in fat resulted in a decline in the liver's insulin-degrading enzyme levels in association with the induction of oxidative and endoplasmic reticulum stress in adult male rats: Evaluation of 4-phenylbutyric acid. Heliyon. 2024;10(12).

41. Balakumar M, Raji L, Prabhu D, Sathishkumar C, Prabu P, Mohan V, et al. High-fructose diet is as detrimental as high-fat diet in the induction of insulin resistance and diabetes mediated by hepatic/pancreatic endoplasmic reticulum (ER) stress. Molecular and cellular biochemistry. 2016;423(1):93-104.

42. Wei X, Ke B, Zhao Z, Ye X, Gao Z, Ye J. Regulation of insulin degrading enzyme activity by obesity-associated factors and pioglitazone in liver of diet-induced obese mice. PloS one. 2014;9(4):e95399.

43. Binayi F, Zardooz H, Ghasemi R, Hedayati M, Askari S, Pouriran R, et al. The chemical chaperon 4-phenyl butyric acid restored high-fat diet-induced hippocampal insulin content and insulin receptor level reduction along with spatial learning and memory deficits in male rats. Physiology & Behavior. 2021;231:113312.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-25]

Current protocols in pharmacology. 2010;49(1):5.8. 1-5.8. 14.

55. Gonzalez Caldito N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders. Front Immunol. 2023;14:1213448.

56. Aslani S, Vieira N, Marques F, Costa PS, Sousa N, Palha JA. The effect of high-fat diet on rat's mood, feeding behavior and response to stress. Transl Psychiatry. 2015;5(11):e684.

57. Du H, Zhou Y, Wang J, Bai X, Tao B, Chen M. High-fat Fructose diet induces neuroinflammation and anxiety-like behaviors by modulating liver-brain axis communication. Psychopharmacology (Berl). 2025;242(12):2651-64.

58. Gancheva S, Galunska B, Zhelyazkova-Savova M. Diets rich in saturated fat and fructose induce anxiety and depression-like behaviours in the rat: is there a role for lipid peroxidation? International journal of experimental pathology. 2017;98(5):296-306.

59. Liang Y, Zou L, Tian Y, Zhou S, Chen X, Lin C. Dietary and metabolic risk of neuropsychiatric disorders: insights from animal models. British Journal of Nutrition. 2021;126(12):1771-87.

60. Wang W, Yang J, Xu J, Yu H, Liu Y, Wang R, et al. Effects of high-fat diet and chronic mild stress on depression-like behaviors and levels of inflammatory cytokines in the hippocampus and prefrontal cortex of rats. Neuroscience. 2022;480:178-93.

61. Du H, Zhou Y, Wang J, Bai X, Tao B, Chen M. High-fat Fructose diet induces neuroinflammation and anxiety-like behaviors by modulating liver-brain axis communication. Psychopharmacology. 2025:1-14.

62. Perluigi M, Butterfield DA. Oxidative stress and Down syndrome: a route toward Alzheimer-like dementia. Current gerontology and geriatrics research. 2012;2012.

63. Gu F, Chauhan V, Chauhan A. Glutathione redox imbalance in brain disorders. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 2015;18(1):89-95.

64. Commons KG, Cholanians AB, Babb JA, Ehlinger DG. The rodent forced swim test measures stress-coping strategy, not depression-like behavior. ACS chemical neuroscience. 2017;8(5):955-60.

65. Molendijk ML, De Kloet ER. Immobility in the forced swim test is adaptive and does not reflect depression. Psychoneuroendocrinology. 2015;62:389-91.

44. Inzani I, Ozanne SE. Programming by maternal obesity: a pathway to poor cardiometabolic health in the offspring. Proceedings of the Nutrition Society. 2022;81(3):227-42.

45. Alberry B, Silveira PP. Brain insulin signaling as a potential mediator of early life adversity effects on physical and mental health. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2023;153:105350.

46. Soto M, Cai W, Konishi M, Kahn CR. Insulin signaling in the hippocampus and amygdala regulates metabolism and neurobehavior. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2019;116(13):6379-84.

47. Gruber J, Hanssen R, Qubad M, Bouzouina A, Schack V, Sochor H, et al. Impact of insulin and insulin resistance on brain dopamine signalling and reward processing–An underexplored mechanism in the pathophysiology of depression? Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2023;149:105179.

48. Kleinridders A, Cai W, Cappellucci L, Ghazarian A, Collins WR, Vienberg SG, et al. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2015;112(11):3463-8.

49. Parlindungan F, Hidayat R, Ariane A, Shatri H. Association between proinflammatory cytokines and anxiety and depression symptoms in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH. 2023;19:e174501792304261.

50. Seo M, Pyeon SY, Kim MS. Molecular Links Between Metabolism and Mental Health: Integrative Pathways from GDF15-Mediated Stress Signaling to Brain Energy Homeostasis. International Journal of Molecular Sciences. 2025;26(15):7611.

51. Bortolato B, F Carvalho A, K Soczynska J, I Perini G, S McIntyre R. The involvement of TNF-α in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: an opportunity for domain specific treatments. Current neuropharmacology. 2015;13(5):558-76.

52. Plantone D, Pardini M, Righi D, Manco C, Colombo BM, De Stefano N. The role of TNF-α in Alzheimer's disease: a narrative review. Cells. 2023;13(1):54.

53. Bogdanova OV, Kanekar S, D'Anci KE, Renshaw PF. Factors influencing behavior in the forced swim test. Physiology & behavior. 2013;118:227-39.

54. Castagné V, Moser P, Roux S, Porsolt RD. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-25]