

Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun İnsan Sağlığına

Etkileri

The Effects of High Fructose Corn Syrup Consumption On Human Health

Yaprak Şule Örek*, Cuma Mertoğlu

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Erzincan, Türkiye

ÖZET

Fruktoz meyve ve sebzelerde doğal halde bulunan, son yıllarda şeker ve eklenmiş şeker tüketimiyle tüketimi artan bir monosakkarittir. Fruktoz glukozu göre düşük glisemik indeks ve yüksek tatlılık gibi avantajlarıyla besin endüstrisinde ve sağlık sektöründe tercih edilir hale gelmiştir. Fakat yapılan çalışmalarda fruktozun glukozu göre daha düşük insülin, leptin, grelin ve enteroendokrin hormon cevabı oluşturduğu ve glukozdan farklı bir şekilde metabolize olduğu ortaya çıkmıştır. Fruktoz metabolizmasında glikoliz yolunun kontrol noktası olan fosfofruktokinaz enzimini bypass etmektedir. Bu bypass yeteneği glikolizin enerji ihtiyacından bağımsız ilerlemesine, aşırı ATP tüketimine bağlı ürik asit birikimine ve yağ asidi öncülü olan koenzim (Co) A' nin kontrolsüz üretimine neden olmaktadır. Bu metabolizma farklılığı da obezite, diyabet, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), dislipidemi hipertansiyon gibi metabolik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun (YFMS) da sükröze ve doğal kaynaklarına oranla daha fazla miktarda fruktoz içermesi, modifiye bir şeker olması daha büyük ölçüde metabolik değişikliklere ve hasara yol açmaktadır. Bu derlemede fruktoz metabolizmasıyla ilgili güncel yaklaşımlar, fruktozun glukoz metabolizması ile farklılıkları ve YFMS' nin insan sağlığına etkileri değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dislipidemi, fruktoz, hipertansiyon, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, obezite, yüksek fruktozlu mısır şurubu

ABSTRACT

Fructose is a monosaccharide that found in fruits and vegetables. Its consumption has increased considerably with consumption of sugar and added sugar in recent years. Fructose is preferred in the food industry and health sector with its advantages such as low glycemic index and high sweetness compared to glucose. However, studies have shown that fructose produces lower insulin, leptin, ghrelin and enteroendocrine hormone responses than glucose and is metabolized differently than glucose. Fructose bypasses the phosphofructokinase enzyme that is control point of the glycolysis pathway in metabolism. This bypass capability leads to an independent progression of glycolysis from energy requirements, accumulation of uric acid due to excessive consumption of ATP, and uncontrolled production of the fatty acid precursor coenzyme (Co) A. This difference in metabolism is associated with diseases such as obesity, diabetes, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), dyslipidemia and hypertension. The high fructose corn syrup (HFCS) contains more fructose than sucrose and natural sources, and is a modified sugar, leading to greater metabolic changes and damage. In this review, current approaches on fructose metabolism, differences between fructose and glucose metabolism and effects of HFCS on human health were evaluated.

Key Words: Dyslipidemia, fructose, high fructose corn syrup, hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, obesity

Giriş

Şeker önceleri sadece kralların ve aşırı zenginlerin sofralarında kullanılmaya başlanırken, temininin artmasıyla kullanımı da artmıştır (1). Şeker tüketimi şimdilerde günlük enerji alımımızın % 10 ila % 20' sini oluşturmaktadır (2). Yapılan çalışmalar enerji alımını arttıran şeker ve şekerli yiyecek tüketiminin obezite, diyabet, metabolik sendrom, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, kalp damar hastalıkları gibi metabolik alt yapı hastalıkları için risk faktörü oluşturduğunu göstermektedir (3-6). Bu nedenle şeker yerine tüketilebilecek aynı tada sahip fakat

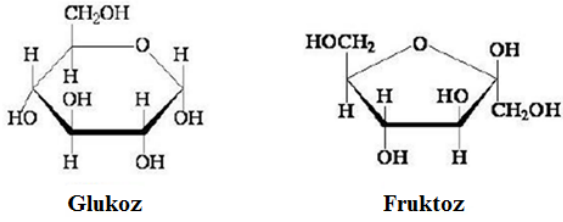
sağlık açısından sakıncası olmayan düşük kalorili veya kalori içermeyen alternatif tatlandırıcılar üretilmeye başlanmış ve her geçen yıl üretici ve tüketici talebine göre çeşitlendirilmiştir (7). Bu tatlandırıcılar içerisinde yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMS) % 40' lık büyük bir paya sahiptir (8). YFMS; mısır nişastasının sırasıyla α -amilaz, glikoamilaz enzimleriyle glukozu parçalanıp daha sonra bu glukozun enzimatik izomerizasyonu ile fruktoza dönüştürülmesiyle elde edilen tat, kalori ve içerik açısından sükröze alternatif olan sıvı bir tatlandırıcıdır (7,9,10). YFMS' nin çeşitli fruktoz

*Sorumlu Yazar: Yaprak Şule Örek, Saltuklu Mah. Fecir Sokak Aziziye, Erzurum

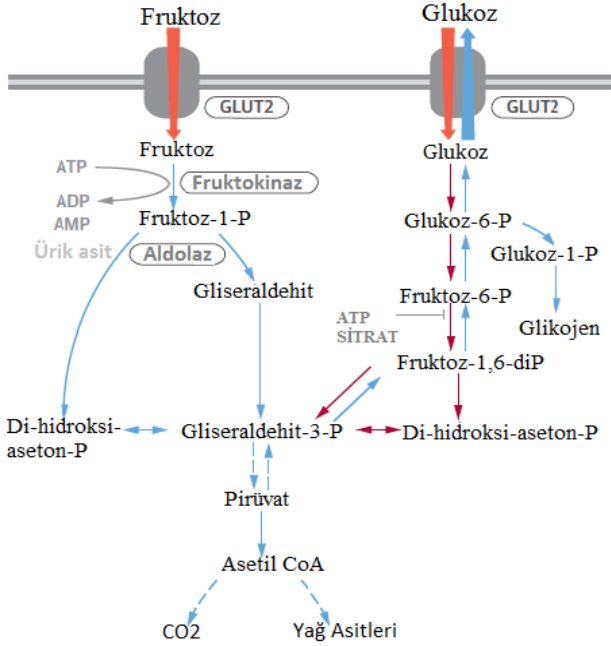
E-mail: yprksuleorek@gmail.com, Tel: 0 (531) 334 50 14

ORCID ID: Yaprak Şule Örek: 0000-0003-1297-8930, Cuma Mertoğlu: 0000-0003-3497-4092

Geliş Tarihi: 08.11.2019, Kabul Tarihi: 25.07.2019



Şekil 1. Glukoz ve fruktozun kimyasal yapıları (13)



Şekil 2. Karaciğerde fruktoz ve glukoz metabolizması (16,19)

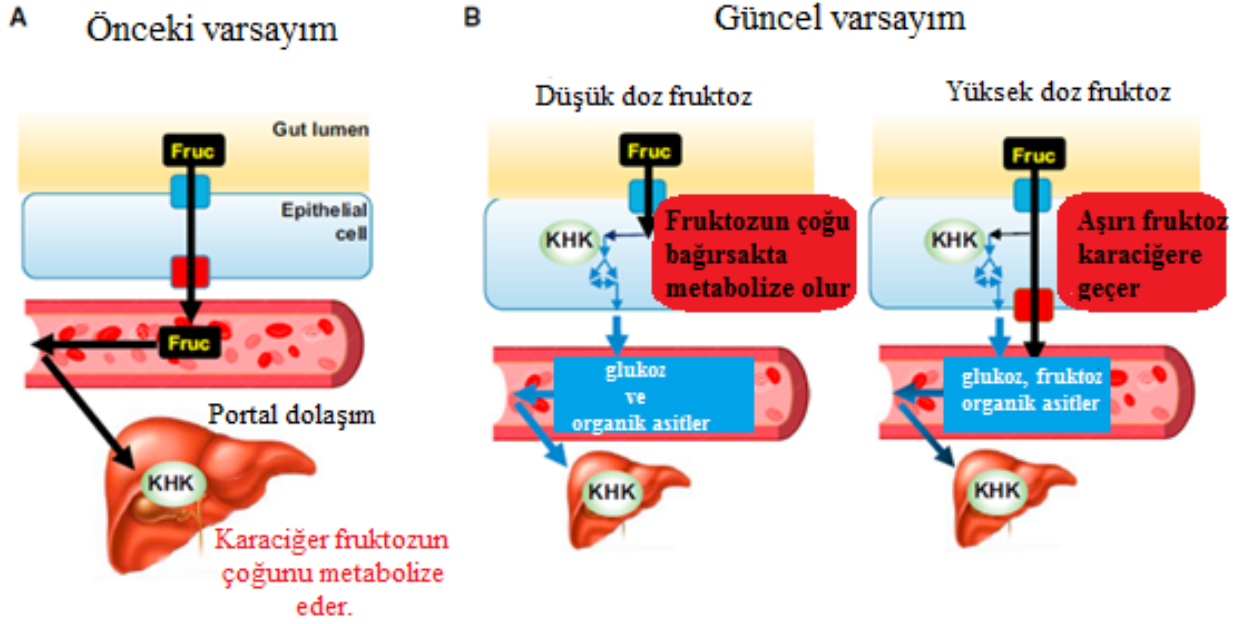
seviyeleri mevcuttur. İlk olarak 1960' ların sonunda % 42 fruktoz ve % 53 glukoz içeren; sos, çorba, fırınlanmış ürünler baharat ve tahıllarda kullanılan YFMŞ-42 üretilmiştir (9,10). 1970' lere geldiğinde daha yüksek fruktoz içeriğiyle daha tatlı olan YFMŞ-55 (% 55 fruktoz, % 42-44 glukoz, % 1-3 polisakkarit) üretilmiştir. Bu formu daha çok meyve suyu, dondurma ve gazlı içeceklerde tercih edilmektedir (10,11). YFMŞ-90 ise % 90 fruktoz ve % 10 glukoz içermektedir. Özel uygulamalar için küçük miktarlarda kullanılmakta ancak temelde YFMŞ-55' i üretmek için glukoz şurubu ile karıştırılmaktadır (12). YFMŞ' nin glisemik indeksi (Gİ) henüz belirlenmemiştir ama YFMŞ ile tatlandırılmış kolanın Gİ'si 63 ± 5 olarak belirtilmiştir. Bu değer sükrözün Gİ' sine yaklaşık bir değer olarak değerlendirilebilmektedir (13). YFMŞ de sükröz gibi katı çözeltilerinde 4 kkal/ g enerji verir. Fakat YFMŞ' nin yapısındaki fruktoz modifiye bir şekerdir ve doğal kaynaklardaki fruktoz yağ asitleri, vitaminler, mineraller ve diğer şekerlerle kompleks bir yapıdayken YFMŞ' deki

fruktoz serbest halde bulunur (11). Sükröz alımından sonra serbest fruktoz ile karşılaştırıldığında serum fruktoz konsantrasyonu, sükrözün hidrolize edilmesi için bağırsak fırçası kenar enzimlerinin aktivitesine bağlıdır. Bu nedenle sükrözde bulunan fruktoz, monosakkarit olarak alınan fruktozdan daha yavaş emilmektedir. Metabolizmadaki bu farklılıklar nedeniyle fruktoz şurubunun obezite, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi hastalıklara neden olabileceği tartışılmaktadır (14).

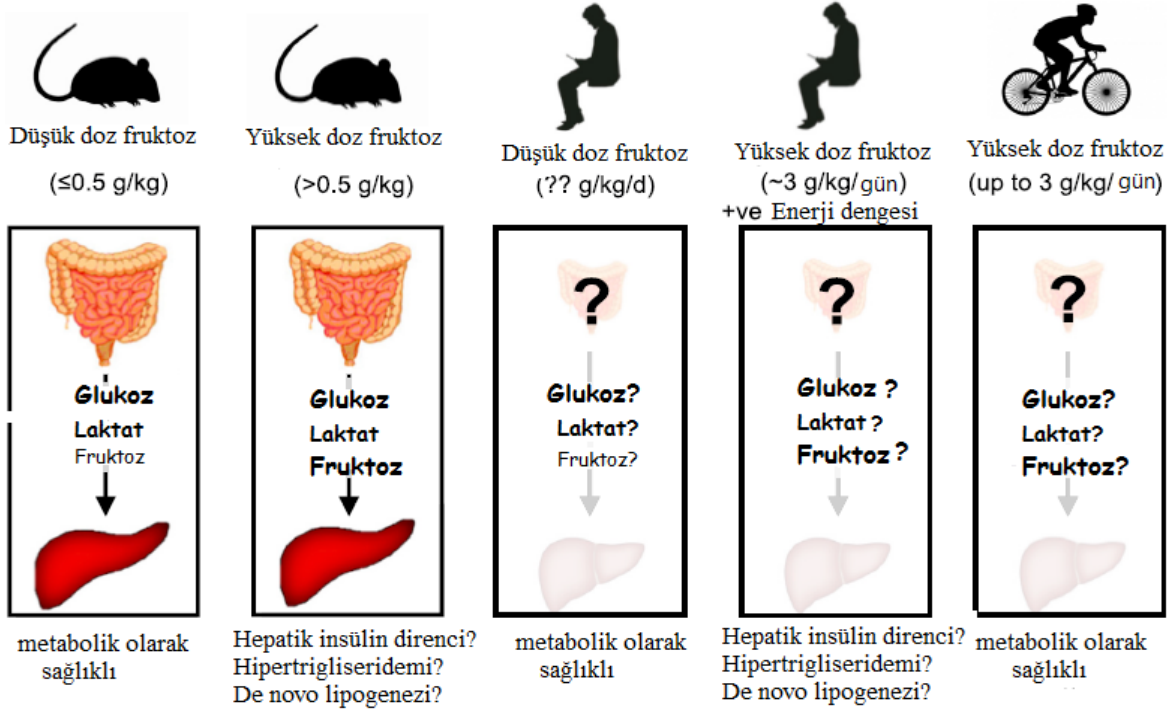
Fruktoz ve Fruktoz Metabolizması: Fruktoz; insan diyetinde önemli yer tutan glukozla benzer kimyasal formüle sahip ($C_6H_{12}O_6$), bitkisel kaynaklı karbonhidratların temel yapısını oluşturan bir heksozdur (15,16). Fruktoz glukozla aynı kimyasal formüle ve moleküler ağırlığa sahip olmasına rağmen, kimyasal olarak farklı olması, hemiasetal grup yerine bir hemiketal grubuna sahip olması (Şekil 1), belirgin ölçüde farklılık oluşturmaktadır (17).

Glukoz, SGLT1 (sodyum glukoz kotransporter 1) olarak adlandırılan özel bir taşıma sistemiyle bağırsaklardan emilmektedir. Bağırsaklardan fruktoz emilimi ise kısmen açığa kavuşturulmuştur. Enterositlerin luminal kutupta GLUT5 taşıyıcılarını ve bazolateral kutupta GLUT2 taşıyıcılarını içerdiği bilinmektedir (19).

GLUT2, fruktoz için GLUT5' ten daha düşük afiniteye sahiptir. GLUT2, bağırsakta fruktoz taşınmasına küçük bir katkıda bulunmasına (20) rağmen hepatik fruktoz alımına önemli bir katkıda bulunmamaktadır. Çünkü GLUT5 karaciğerden güçlü bir şekilde eksprese edilmemektedir (21, 22). Ayrıca, enterositlerde ilave fruktoz taşıyıcıları GLUT8 ve GLUT12 eksprese edilmektedir ve bu taşıyıcıların fruktoz emiliminde düzenleyici görev alabileceği düşünülmektedir. (19) Hücrenin içine girdikten sonra hem fruktoz hem glukoz, gastrointestinal epitelyal hücrelerin bazolateral membranında bulunan GLUT2 ile kanageçmektedir (18). Bağırsağın fruktoz absorpsiyonu değişkendir ve sağlıklı bir yetişkinin serbest fruktozu absorbe etme kabiliyeti 5 gramdan 50 grama kadar değişebilmektedir (23). Birçok sağlıklı denekte oral fruktozun akut uygulaması; karın ağrısı, meteorizm (şişkinlik) veya ozmotik diyare neden olur. Bu, glukoz emilimine kıyasla bağırsağın fruktoz emilimi için nispeten düşük bir kapasiteye sahip olmasına bağlıdır. Fakat yapılan bazı çalışmalarda kronik fruktoz tüketiminin, GLUT5 ve GLUT2' nin enterositlerdeki sentezini uyardığı ve bağırsakta



Şekil 3. Fruktoz metabolizmasında bağırsak ve karaciğer rollerinin çizimi (16)



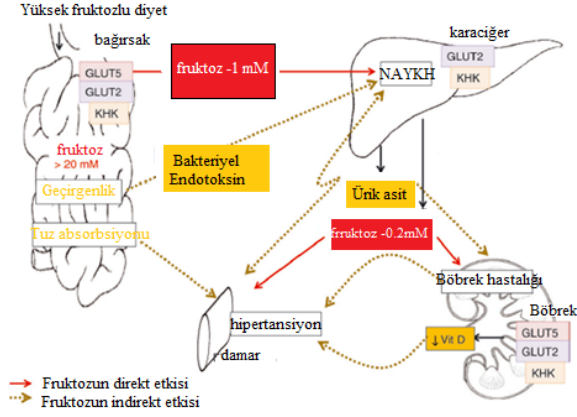
Şekil 4. Farelerde ve İnsanlarda Fruktoz Metabolizması ve Metabolik Sağlığa İlişkin Güncel Kanıtlara Genel Bakış (44)

fruktozun emilim kapasitesini arttırdığı ortaya konulmuştur (24,25).

Fruktoz bağırsaklardan portal dolaşım ile metabolizmanın ana bölgesi sayılan karaciğere gelir.

Karaciğer oral glukoz yükünün sadece %15 ila %30' unu metabolize edebiliyorken oral fruktoz yükünün %70' ini metabolize etmektedir (26,27). Karaciğerde fruktoz metabolizması glukozdan

farklı olarak gerçekleşir. Glukoz metabolizmasının ana yolu, glukozun 6. pozisyonunda fosforilasyonu ile başlamaktadır. Ardından fruktoz-6-fosfat (F6P) yapmak için tersinir izomerizasyon ile devam eden bir dizi reaksiyon ile glikoliz yolu çalışmaktadır. Birçok patojen canlı fruktozu 6. pozisyonunda fosforile edebilir ve böylece glukoz ile neredeyse aynı metabolik yolu izlemektedir. Fakat memelilerde fruktoz fosforilasyonu 6.



Şekil 5. Çoklu organ sistemleri arasında aşırı fruktoz alımının etkileri (93)

pozisyonunda değil 1. pozisyonunda, ketoheksokinaz (KHK) (diğer adıyla fruktokinaz enzimi) enzimi tarafından katalize edilmektedir (16, 28). Bu enzimin fruktoza ilgisinin yüksek olması sebebiyle bu reaksiyon çok hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir (18). Glukoz enerji gereksinimlerine duyarlı bir enzim olan fosfokinetaz (PFK2) enzimiyle glikoliz yolunda kontrol edilirken fruktoz, fruktoz-1-fosfata dönüştürüldükten sonra hemen glikolize girmektedir (29). Fruktozun enzimatik kontrollü sitrat ve ATP den gelen engelleyici sinyallerin olduğu kontrol noktasını baypassedebilmesi, glikolizin enerji ihtiyacından bağımsız olarak ilerlemesine izin vermektedir (9,29). Hepatik fruktolizin bu şekilde sınırsız olması durumunda fruktoz yükleri hekzoz ve trioz fosfat havuzlarında büyük, hızlı artışlara neden olabilmekte ve potansiyel olarak glikoliz, glikojenez, glukoneojenez, lipogenez ve oksidatif fosforilasyon dahil olmak üzere tüm merkezi karbon metabolik yolları için artan substrat sağlamaktadır (30).

Fruktoz metabolizmasının bir diğer önemli sonucu ürik asit seviyesini yükseltebilmesidir. Ürik asidi yükselten tek şeker fruktozdur (1). Fosfokinetazı baypas ederek ATP' yi kötü bir şekilde tüketmekte ve hücre içi fosfat düşmektedir. (16). Hücre içi fosfattaki düşme, adenosin monofosfatı (AMP) inosin monofosfata (IMP) dönüştüren AMP deaminaz enzimini aktive eder ve bu da ürik asit oluşumuyla sonuçlanmaktadır (31). Fruktoz ayrıca ürik asitin amino asit öncüllerinin sentezini de uyarılmaktadır (32,33) ve fruktoz bakımından yüksek diyetler açlık serum ürik asit seviyelerindeki artışlarla ilişkili bulunmuştur (34).

Fruktoz metabolizmasının nihai son noktası, ekstrahepatik dokularda karaciğerden üretilen ve salınan glukoz, laktat veya yağ asitleri formuna oksidasyonudur. Egzersiz sırasında fruktozun laktata splanik dönüşümü ve ardından iskelet kasında laktat oksidasyonu fruktozun atılması için ana yollardan biridir (2).

Fruktoz varlığı, glukozun genel görünümünü hafifçe artırabilir ancak plazma glukozu sıkı kontrol altında olduğundan, fruktozun net etkisi hepatic glikojen depolanmasıdır (35). Plazmada fruktoz konsantrasyonu düşüktür ($<0.5\text{mmol/L}^{-1}$) (36), bu değer fruktoz tüketiminden sonra hızlı bir şekilde 10 katı kadar artar ve 2 saat içerisinde açlık değerlerine döner. Bu hızlı klirens büyük çoğunlukla karaciğer aracılık eder (37-39). Her ne kadar karaciğer, alınan fruktozun çoğunu metabolize etse de bağırsağın kendisi oral fruktoz yükünü %30' una kadar metabolize edebilir (40,41). Jang C, ve ark. (16) tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ince bağırsağın fruktozun portal dolaşıma taşınmasında görevli olmasının yanı sıra alınan düşük doz fruktozu ($<0.5\text{g/kg}$); glukoz ve organik asitlere dönüştürerek temizlediği gösterilmiştir. Bu şekilde ince bağırsak karaciğeri fruktoz maruziyetinden korumaktadır. Yüksek doz fruktoz ($\geq 1\text{g/kg}$) ise bağırsağın bu koruma kapasitesini aşmaktadır ve hem karaciğerde hem kolonik mikrobiyotada temizlenemeyen fruktoz görülmektedir (Şekil 3).

Metabolizmanın sağlığa zarar verecek şekilde etkilendiği bir fruktoz dozu tanımlamak kolay değildir. Vücut kitlesine göre insanlar, kemirgenlerden daha küçük bir bağırsak yüzey alanına sahip olduğu için (42) bağırsağın fruktoz metabolizmasındaki kapasitesinin, farelerinkinden daha düşük olduğu düşünülmektedir. Bunu desteklemek için, dozlar vücut yüzey alanına ölçeklendirildiğinde, bağırsak fruktoz metabolizmasının doyması sadece 5 gram şeker alımında (örneğin; muzun dörtte biri) gerçekleşmektedir (43). Fakat insanlarda fruktozun metabolik kaderinin sadece organ ve beden boyutuna değil, aynı zamanda vücudun enerji akışına da bağlı olduğu düşünülmektedir (Şekil 4) (44).

Fruktoz ve Obezite: Son yıllarda YFMŞ tüketimindeki artışa paralel olarak çocuklarda ve yetişkinlerde obezite yaygınlığındaki artış dikkat çekmiştir ve ikisi arasında olası bir ilişki akıllara gelmiştir (18,45,46). Amerika Birleşik Devletleri' nde YFMŞ geçici olarak obezite prevalansındaki hızlı bir artışla ilişkilendirilmiştir. Glukoza kıyasla fruktoz metabolizmasındaki farklılıkların, aşırı enerji alımına yol açabileceği iddia edilmiştir (47).

Fruktoz alımı ile uyarılan glukoneojenez, iskelet kaslarına sabit bir glukoz kaynağı sağlayarak yağ oksidasyonu yerine glukoz oksidasyonunu teşvik etmektedir. Aşırı fruktoz tüketimi ile yağ oksidasyonunun azalması potansiyel olarak lipit depolanması ve kilo artışına yol açabilmektedir (29).

Bu çalışmaları destekler biçimde bir başka çalışmada ise tek başına veya bir öğünün bir parçası olarak verilen büyük fruktoz dozlarının, merkezi sinir sisteminde endokrin sinyalleri ve besin algılaması yoluyla tokluğu geciktirebileceğini ve dolayısıyla kalori alımını artırabileceği gösterilmiştir (35). İnsülin ve leptin; enerji alımları, vücut yağ depoları, gıda alımları ve enerji homeostazisinin uzun süreli regülasyonu için anahtar sinyaller sağlamaktadır. Fruktoz tüketiminin; insülin ve leptin üretimini azaltarak enerji alımını arttırmasına ve kilo artışına neden olabileceği düşünülmektedir (48). Postprandial plazma glukozu, insülin, GLP-1 ve leptin konsantrasyonları, sükröz veya fruktoz alımından sonra izokalorik miktarlarda glukoz veya nişasta alımından daha az artmaktadır. Bu, fruktoz ve sukrozun nişastadan daha az tokluk oluşturabileceği hipotezini desteklemektedir (49).

Dornas ve ark. (48) 8 hafta boyunca fruktoz veya glukoz ile tatlandırılmış içecekleri diyetle ekleyerek yaptığı bir çalışmada; fruktoz ile tatlandırılmış içeceklerin intraabdominal lipit birikimini ve hepatik lipit üretimini desteklediği, kolesterol metabolizması olumsuz yönde değiştirdiği ve insülin duyarlılığını azalttığı görülmüştür. Bu da fruktoz içeren içecek tüketiminin viseral adipoz dokularında lipit birikimini destekleyebileceğini düşündürmüştür. Ebbeling ve ark. (50) çocuk ve adolesanlarda şekerle tatlandırılmış içecek tüketiminin azaltılmasının, aktif müdahale boyunca ilk yıl BKİ' nin düşürülmesinde önemli bir fayda sağladığını, aktif bir müdahalede bulunmadan ek bir 1 yıllık takipten sonra grup arasında anlamlı bir fark bulamadığını tespit etmiştir. Çocuk ve adolesanlarda şekerle tatlandırılmış içecek tüketiminin azaltılması kilo alımı ve obeziteye karşı koruyucu bir önlem olabileceği savunulmaktadır (51). Benzer şekilde Aksoy ve ark. (52) YFMS-55' in, sükröze göre vücut ağırlığında anlamlı bir artışa yol açtığını göstermişlerdir. Fakat araştırmacılar bu kilo artışının nedeni olarak metabolik farklılığı değil fruktoz miktarındaki fazlalığa bağlamışlardır. Ancak fruktozun izokalorik olarak diğer makro besinlerin yerini aldığı derlemelerin incelendiği bir çalışmada, fruktozun vücut ağırlığı artışında makro besinlere göre anlamlı bir fark oluşturmadığı ortaya çıkmıştır. Çalışmanın yazarları obezitenin,

vücut yağ birikimi ile ilişkili pozitif bir enerji dengesinden kaynaklandığı savunmaktadırlar (53). Başka bir derlemede ise bazal ve postprandiyal enerji harcamalarının yüksek fruktoz diyeti sırasında önemli ölçüde değişmediği gösterilmiştir. Bu da fruktozun enerji harcamalarını azaltmadığını ve aynı şekilde diyet fruktozunun artan enerji alımından bağımsız olarak obeziteye neden olabileceği hipotezini geçersiz kılmaktadır (54).

Şeker tüketimi veya şekerli tatlandırılmış içecek tüketiminin vücut ağırlığına etkisini inceleyen başka sistematik çalışmalarda ise kilo alımı, tek başına şeker tüketimi veya şekerin türünden ziyade artan enerji tüketiminin bir fonksiyonu olarak ortaya çıkmıştır (51, 55). Bunu destekler biçimde yıllar içerisinde şeker tüketimi ve obezite prevalansının incelendiği bir çalışmada rafine şeker tüketiminde önemli bir düşüşün (~ %20) olduğu dönemde obezite (~ %300) artmıştır. Bunun anlamı, şeker alımını azaltma çabalarının tüketimi azaltabileceği, ancak obezite prevalansını azaltamayacağıdır. Buna "Avustralya Paradoksu" denilmektedir (56). Normal seviyelerde fruktoz alımı ile deneysel çalışmalarda fruktoz alımı karşılaştırarak yapılan başka bir çalışma ise normal seviyelerde fruktoz alımının, diğer diyet şekerlerinden önemli ölçüde farklı biyokimyasal sonuçlara yol açmadığını iddia etmektedir. Aynı çalışma hiper dozaj özelliğine sahip veya normal diyet glukoz/ fruktoz oranını önemli ölçüde değiştiren aşırı deneysel modellerin öngörücü olmayacağını çünkü bu miktarların fizyolojik olmadığını savunmaktadır (57).

Yine de ulusal ve uluslararası kuruluşlar obezitenin önlenmesi ve genel sağlığı iyileştirmeye yardımcı olmak için eklenmiş veya serbest şeker alımından gelen enerjinin toplam enerjinin %10' nunu geçmemesini önermektedirler (51,58-60).

Fruktoz ve Diyabet: Diyabet prevalansının Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından 2035 yılına kadar ikiye katlanacağı öngörülmektedir (61). Son dönemde fruktoz tüketiminin artışıyla fruktozun diyabetli bireylerde olumsuz etkilerinin olabileceği vurgulanmaktadır. Fruktoz, pankreas β hücrelerinde insülin sekresyonunu doğrudan uyarmamaktadır. Fakat yüksek fruktozlu beslemenin hayvan modellerinde hiperinsülinemiye neden olduğu saptanmıştır. Dahası vücut ağırlığında ve adipozitede benzer artışlara rağmen hiperinsülinemi, yüksek dekstroz ile karşılaştırıldığında yüksek fruktozla beslenen kemirgen modellerinde daha belirgin bulunmuştur (62,63). Stanhope ve ark. (3) hafif şişman ve obez bireylerde, günlük kalori alımlarının %25' ini glukozla tatlandırılmış içecek ve fruktozla

tatlandırılmış içecek olarak alan 2 grupta bir çalışma gerçekleştirmiştir. 10 hafta sonunda her 2 grupta benzer kilo artışı yaşanmasına rağmen fruktoz destekli grupta hem açlık glukozu hem de insülin konsantrasyonları artmış, glukoz toleransı da bozulmuştur. YFMŞ' nin, glukoz döngüsünü destekleyerek plazma glukoz konsantrasyonlarındaki yükselttiği ve bu şekilde hiperglisemiye şiddetlendireceği düşünülmektedir (45). Kasper W ter Horst ve ark. (64) saf fruktoz takviyesinin insanlarda insülin duyarlılığı üzerindeki etkilerini anlamak amacıyla 1980 yılından başlayarak günümüze kadar yapılan çalışmalarını özel olarak değerlendirmiştir. Bu çalışmaların meta analizinde 4 ila 80 gün arasında tüketilen yüksek fruktoz diyetinin hepatik insülin duyarlılığını önemli ölçüde azalttığı ancak kas insülin duyarlılığı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı belgelenmiştir.

Diğer yandan hiçbir randomize kontrollü çalışmada şekerin diyabetin tek nedeni olduğu özel olarak ele alınmamıştır (65). Hatta ilk zamanlarda fruktozun sükroza yakın bir tadının olması (10) ve glukoz ile karşılaştırıldığında düşük glisemik indeksi sebebiyle diyabetik diyetler için iyi bir tatlandırıcı olacağı savunulmuştur (66). Bu düşük glisemik cevap temel olarak fruktozun başlangıçta bağırsak ve karaciğer hücrelerinde insülinin bağımsız olarak metabolize edilmesi ve daha sonra laktat ve glukoz olarak salınması ile açıklanmaktadır (67). Livesey ve Taylor'un yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında, orta düzeyde tüketimin (0-50 g/ gün fruktoz tüketimi orta, 50-100 g/ gün yüksek, 100-150 g/ gün çok yüksek) glisemik kontrolde potansiyel faydalarının olduğu ancak yüksek ve çok yüksek tüketim düzeylerinde dislipidemi ve disglisemi risklerinin ortaya çıkacağını belirtmişlerdir (68). Amerikan Diyabet Birliği direktifleri de fruktozun diyetdeki sükroz ve nişastanın yerine geçtiğinde diyabetlilerde daha düşük bir glisemik tepki ürettiğini kabul etmiştir (12).

Fruktoz ve diyabet riski üzerine 18 beslenme çalışmasının sistematik bir derlemesini ve meta analizinin bildirildiği bir çalışmada da fruktozun insülin, glukoz, glukozlu kan proteinleri (HbA1c dahil) dahil olmak üzere glisemik kontrol üzerinde direkt herhangi bir olumsuz etkisi saptanmamıştır. Toplam enerjinin % 8, % 18, % 30' nu eklenmiş şekerden alan 267 birey üzerinde yapılan bir çalışmada da alınan eklenti şekerin glukoz, insülin veya insülin direncini arttırmadığı görülmüştür (69). Farklı bir çalışmada ise sağlıklı insanlarda fruktoz alımının, kan glukozu ve plazma insülini seviyelerinde bir artışa neden olsa da bu etkinin

izokalorik glukoz alımından daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada pankreastan insülin sekresyonunu uyaran inkretin hormonları olan GLP-1 (glucagon like peptide) ve GIP (glucose independent peptide) miktarları ölçülmüştür. Çalışma sonucunda ise sağlıklı insanlarda fruktoza bağlı GLP-1 salınımının glukozla oranla daha az olduğu, GIP salgılanması üzerinde anlamlı bir fark olmadığı rapor edilmiştir (70). Obezitede olduğu gibi, tip 2 diyabetin etiolojisi de karmaşıktır ve tamamen çözülmemiştir. Bununla birlikte, en muhtemel primer patolojik olay aşırı kilolu ve şişmanlığa yol açan aşırı enerji alımıdır. Mevcut kanıtlar şeker tüketiminin tek başına diyabet riskini arttırdığını göstermemektedir (65). Yine de Amerikan Diyabet Derneği (ADA) fazla sükroz alımından kaçınılmasını ve fruktozdan gelen enerjinin %12' nin altında kalmasını önermektedir (5).

Fruktoz ve Dislipidemi: Fruktoz içeren besinlerin tüketimi dolaşımdaki trigliseridi arttırması; diyetel fruktozun başlangıç fosforilasyonunu katalize eden fruktokinaz tarafından düzenlenememesine dayandırılır. Detaylandırılacak olursak düzenlenemeyen hepatik fruktoz tutulumu, intrahepatik lipit beslemesiyle yağ asitlerinin sentezine ve yağ asiti oksidasyonunu inhibe ederek dolaylı yoldan artmış de novo lipogenezine (DNL) yol açar. Artmış intrahepatik lipit içeriği VLDL üretimini ve sekresyonunu arttırır, bu da artan postprandial trigliserit konsantrasyonlarına yol açmaktadır (71).

Mirai Yamazaki ve ark. (72) yaptığı bir çalışmada kontrol grubu 14 hafta boyunca distile su alırken fruktoz ile beslenen grup aynı süre için % 20 fruktoz solüsyonu almıştır. 14 haftanın sonunda fruktoz ile beslenen hayvanlarda serum total kolesterol, trigliserit ve LDL-C/ VLDL-C düzeylerinde kontrollerdeki düzeylere göre anlamlı artışlar gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, iki grup arasında serum HDL-C seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığı rapor edilmiştir. Yine aynı çalışma fruktoz ile beslenen hayvanlarda, aşırı lipit birikimlerine karşılık gelen majör hepatik anormallikleri ortaya çıkarmıştır. Theytaz ve ark. (73) yaptığı fruktozun tek başına ve glukoz ile beraber alımının karşılaştırıldığı bir çalışmada; tek başına fruktozla karşılaştırıldığında glukoz ve fruktozun birlikte alınımının postprandiyal plazma lipit konsantrasyonlarını arttırmadığı ve plazma şilomikron, VLDL ve TG' ye dönüşünü arttırıcı bir etkisinin olmadığı raporlanmıştır. Yapılan bir başka çalışmada ise ABD'deki 25. ve 95. populasyon tüketim düzeyleri (kalorilerin % 8' i AHA ve WHO tarafından önerilen üst tüketim

seviyesi ve kalorilerin % 30' u üst sınırın biraz üstünde) arasındaki şeker tüketiminde LDL' de 10 haftalık izlenimin ardından başlangıç durumuna göre değişiklik görülmemiştir (69,74). LDL' de artış gösteren çalışmaların birçoğunda, fizyolojik aralığın oldukça üzerinde büyük miktarda şeker verildiği ya da büyük dozlarda saf fruktoz veya saf glukoz verildiği artışların bu nedenle olduğu iddia edilmektedir (75,76).

Fakat yakın zamanda yapılan iki ileriye dönük kohort çalışması, günlük şekerle tatlandırılmış içecek tüketiminin, tüketmeyenlere kıyasla hem erkek hem de kadınlarda koroner kalp hastalığı gelişme riskinin yaklaşık % 25' ten daha fazla olacağını göstermiştir (77,78). Dislipidemik hastalar için en sonki kılavuz ise TG seviyelerini arttırarak aterosklerotik hastalık riskini arttırabileceğinden, fruktoz içeren işlenmiş gıdaların tüketiminin azaltılmasını önermektedir (79). Amerikan Kalp Derneği de hipertrigliseridinin önlenmesi için yaptığı listede eklenmiş şekerden kaçınmayı tavsiye etmektedir (80).

Fruktoz ve Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) Metabolik Sendromun hepatic görünümüdür. Artan prevalansı obezite ve diyabetteki artışa paraleldir. Tarihsel olarak aşırı beslenmeden ve sedanter bir yaşam tarzından kaynaklandığı düşünülürken son kanıtlar, diyetdeki yüksek şekerlerin (sakaroz ve/veya YFMS) sadece NAYKH riskini arttırmakla kalmayıp aynı zamanda nonalkolik steatohepatite(NASH) de neden olduğunu göstermektedir (81). Deneysel olarak şekerdeki ve YFMS' deki fruktoz bileşeninin, hem lipogenezi teşvik ederek hem de yağ asidi oksidasyonunu bloke ederek hepatic lipit artışında önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (82). Glukoz ve fruktoz arasındaki metabolik farkın bir sonucu olarak, glukozla kıyasla daha yüksek bir fruktoz yüzdesi, karaciğerde de novo lipogenezi (DNL) ile yağa dönüştürülebilmedir (83). Stabil-izotop çalışmaları, NAYKH 'li hastalarda artmış DNL'nin karaciğerdeki yağ birikimine ve NAYKH 'nin gelişimine katkıda bulunduğunu göstermiştir (84). Yüksek fruktoz alımına bağlı olarak yükselen serum ürik asit düzeylerinin de NAYKH' nin gelişimi ve ilerlemesinde risk faktörü olabileceği iddia edilmektedir (85). Ülkemizde 100 NAYKH'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada fruktozlu içecek tüketimi fazla olan hastalarda serum ürik asit seviyesinin ve NAYKH' nin şiddetinin arttığı gözlemlenmiştir. Yine aynı çalışmada serum ürik asit artışının NAYKH' nin patogenezinde etkili

olabileceği vurgulanmaktadır (86). Lustig ve ark. (87) tarafından yapılan bir çalışmada yüksek fruktoz alımı olan çocuklarda 9 gün boyunca fruktozun kısıtlanması izokalorik bir diyetle beslenen kontrollere kıyasla hem karaciğer yağında hem de novo lipogenezi azalma ile sonuçlanmıştır.

Başka bir çalışmada ise NAYKH olan ve olmayan aşırı kilolu kişilerde izokalorik yüksek (total enerjinin %26' sı) ve düşük oranlı şeker (total enerjinin %6' sı) içeren diyetin etkileri karşılaştırılmıştır. İntrahepatik yağ içeriğinin yüksek şeker diyetiyle anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmiştir (88). Diğer yandan aşırı kilolu deneklerde izokalorik glukoz ve fruktozun hepatic yağlanma üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda glukoz veya fruktozun intrahepatik yağ içeriğini aynı ölçüde arttırdığı; fruktozun kendisinin değil, karbonhidratlardan gelen fazla kalorilerin hepatic yağdaki artıştan sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (89). NAYKH' li çocuk gruplarında kendilerinin bildikleri şeker tüketimi ile hastalığın histopatolojisi ilişkili değildir. Ürik asit seviyeleri ise NASH' li hastalarda sadece steatozu olanlara kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (90). Yapılan başka bir çalışmada izokalorik olarak diğer karbonhidratlar yerine fruktozun verildiği sağlıklı bireylerde, fruktozun NAYKH' yi tetiklediği bildirilmiş, alanin aminotransferaz ve intrahepatoselüler lipidlerdeki artışın enerji alımındaki artışa bağlı (+ % 21- 35) olarak gerçekleştiği savunulmuştur (58).

Şeker/ YFMS alımının düşürülmesinin ve/ veya ürik asit oluşumunun bloke edilmesinin NAYKH, siroz ve kronik karaciğer hastalığının komplikasyonlarının azaltılmasına yardımcı olup olmayacağını belirlemek için daha geniş ve daha kesin denemeler önerilmektedir (82).

Fruktoz ve Hipertansiyon: Küresel hipertansiyon yükünün, 2025 yılına kadar 1,5 milyardan fazla kişiyi (dünya nüfusunun üçte biri) etkileyeceği tahmin edilmektedir. Fruktozun hipertansiyon gelişimi üzerindeki etkileri, glukoz ve lipid homeostazı üzerindeki etkilerinden daha az tanımlanmıştır (91). Yüksek fruktoz kaynaklı hipertansiyonu yorumlama için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir: Oksidatif stres, NO eksikliği, artmış sodyum emilimi, endotel disfonksiyonu, renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu (RAS) aktivasyonu ve sempatik sinir sistemi stimülasyonu (92). Samuel ve ark. (17) yaptığı çalışmada fruktozdan zengin beslenen deney hayvanlarında şiddetli vazokonstriktör etkiye sahip olan endotelin-1 (ET-1)' in arttığını

göstermişlerdir. Endotelin-1'in de Anjiotensin II (AII) düzeylerini etkileyerek fruktozdan zengin beslenmede hipertansiyona neden olabileceği raporlanmıştır. Etkili olabilecek bir mekanizmanın da ürik asitin bir vazodilatör olan nitrik oksidin sentezini inhibe ettiği ve fruktoz tüketiminin arttıracığı ürik asit düzeyiyle hipertansiyon için risk olabileceği gösterilmiştir (1).

Düşünülen bir başka mekanizma ise düşük D vitamini (25 [OH] D) seviyelerinin daha yüksek bir hipertansiyon riski ile ilişkili olduğu ve intestinal, renal, GLUT5 ekspresyonunu arttıracak kadar yüksek olan kronik fruktoz alımının kanda böbrek CYP27B1 ekspresyonunu inhibe ederek, D vitamininin aktif formu olan 1,25- (OH) 2D3 konsantrasyonunda belirgin azalmaya neden olabileceğidir (93). Hipertansiyon öyküsü olmayan 4528 yetişkin ile yapılan bir çalışmada yüksek fruktoz alımı (her gün ~ 74 g veya 3.5 kutu alkolsüz içecek) yüksek kan basıncı seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (4). Yapılan başka bir metaanalizde şekerle tatlandırılmış içecek tüketimi fazla olanlarda az olanlara göre hipertansiyon riski % 12 oranında daha fazla bulunmuştur (94).

Bunların aksine izokalorik koşullarda diğer karbonhidratlarla yer değiştirdiğinde fruktoz tüketiminin kan basıncında (95) veya ürik asitte (96) anlamlı yükselmelere yol açtığı gözlemlenmemiştir.

Angelopoulos ve ark. (97) tarafından 267 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada katılımcılar 4 gruba ayrılmış ve gruplara enerjilerinin %18' i kadar YFMS, %9' u kadar fruktoz, %18'i kadar sükröz, %9' u kadar glukoz sütlerine eklenmiştir. Çalışma sonunda fruktoz içeren şekerlerin, ortalama tüketim seviyelerinde (fruktoz için yüzde 50 popülasyon tüketim seviyesi) 10 haftalık bir süre boyunca tüketildiğinde, glukozla kıyasla artmış kan basıncı veya ürik asite neden olmadığı görülmüştür. Bu konuda daha derin ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Kanadalı Hipertansiyon Eğitim Programı (CHEP) 2013 yılındaki raporunda haftalık şekerleme ve eklenmiş şeker porsiyonun ≤ 5 olmasını önermektedir (5).

Fruktoz ve Lösemi İlişkisi: Fruktoz ve lösemi ilişkisini araştıran bir çalışmada fruktozun glukoz sınırlı olduğunda AML (akut miyeloid lösemi) hücreleri için önemli bir yakıt kaynağı olduğu ve AML hücrelerine kıyasla normal monositlerin, anlamlı şekilde daha düşük oranlarda fruktoz kullandığı saptanmıştır. Çalışma sonunda AML hücrelerinin glukoz yetmezliğini dengelemek için fruktoz kullanımına eğilimli olduğu, artmış fruktoz

kullanımının lösemik hücre fenotiplerini şiddetlendirdiği, fruktoz alımının azaltılması AML için terapötik olabileceği raporlanmıştır (98).

Yapılan araştırmalar fruktozun benzer kimyasal yapısına rağmen glukozdan farklı metabolize olduğunu ve glukozla göre daha az fizyolojik olduğunu göstermektedir. Fruktoz metabolizmasında glikoliz yolundaki kontrol noktası olan fosfofruktokinazı baypas eder. Bu baypas yeteneği sonucunda fruktozun aşırı alımı, yağ asitleri öncülü olan CoA' ya kontrolsüz dönüşüm, aşırı ATP tüketimiyle AMP ve ürik asit birikimine neden olmaktadır. Ayrıca yapılan deneysel çalışmalar fruktozun glukozla oranla daha az leptin, girelin ve insülin cevabı oluşturduğunu, besin alımının uzun süreli düzenlenmesini etkilediğini raporlamıştır. Diğer yandan doğal kaynaklardaki fruktozun antioksidan, posa, vitaminler ve minerallerle kompleks yapıda olması; sükrözün bağırsaktaki fırça-yüzey enzimleri tarafından hidrolize edilmesi ve daha yavaş emilmesi, modifiye bir şeker olması gibi nedenlerle fruktozun olumsuz etkilerinin daha çok eklenmiş fruktozdan kaynaklanabileceği de vurgulanmaktadır.

Sonuç olarak besinlerle alınan aşırı fruktozun obezite, diyabet, dislipidemi, nonalkolik karaciğer yağlanması, kalp damar hastalıkları, tip 2 diyabet, hipertansiyon için risk oluşturabileceği, her türlü şeker ve tatlandırıcı tüketiminin azaltılması için toplumda bebeklik çağından itibaren sağlıklı ve dengeli beslenme konusunda tüketicinin bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Bulut İK, Mir S. Fruktoz ve böbrek hastalıkları. Cumhuriyet Medical Journal 2011; 33(4): 499-507.
2. Tappy L. Fructose-containing caloric sweeteners as a cause of obesity and metabolic disorders. Journal of Experimental Biology 2018; 221(Suppl 1): jeb164202.
3. 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. The Journal of clinical investigation 2009; 119(5): 1322-1334.
4. Jalal DI, Smits G, et al. Increased fructose consumption is associated with increased blood pressure. Journal of the Society of Nephrology 2010; 21(9): 1543-1549.
5. Cozma AI, Sievenpiper JL. The role of fructose, sucrose and high-fructose corn syrup

- in diabetes. *European endocrinology* 2014; 10(1): 51.
6. Yamazaki M, Munetsuna E, Yamada H, Ando Y, Mizuno G, Murase Y, et al. Fructose consumption induces hypomethylation of hepatic mitochondrial DNA in rats. *Life sciences* 2016; 149: 146-152.
 7. Kızılaslan N. The Relationship Between Sweeteners and Metabolic Diseases. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology* 2017; 5(2):191-198.
 8. Peker F. İzomerize Şeker Şurubunda Benzetimli Hareketli Yatak Teknolojisi ile Fruktozun Kromatografik Zenginleştirilmesi 2015.
 9. Ardebili EY. Gebelik Döneminde Tüketilen Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Sıçanlarda Anne ve Yavrulara Etkilerinin Araştırılması 2015.
 10. Arslan S, Şanlıer N. Fruktoz ve sağlık. 2016.
 11. Karaoğlu M. Yüksek fruktozlu mısır şurubu, *Gıda Mühendisliği Dergisi* 33. sayı. 2014.
 12. Cozma AI, Sievenpiper JL. The role of fructose, sucrose, and high-fructose corn syrup in diabetes. *US Endocrinology* 2013; 9(2): 128-138.
 13. Kuyumcu A. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Olan Bireylerde Fruktoz Tüketiminin Değerlendirilmesi. 2014.
 14. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014; 30(5): 503-510.
 15. <Fructose_a_Hidden_Threat_for_Chronic_Di seases.pdf>.
 16. Jang C, Hui S, Lu W, Cowan AJ, Morscher RJ, Lee G, et al. The Small Intestine Converts Dietary Fructose into Glucose and Organic Acids. *Cell metabolism* 2018; 27(2): 351-361.
 17. Samuel VT. Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2011; 22(2): 60-65.
 18. Turasan E. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Sıçanlarda Subkronik Etkisinin Araştırılması. 2014.
 19. DeBosch BJ, Chi M, Moley KH. Glucose transporter 8 (GLUT8) regulates enterocyte fructose transport and global mammalian fructose utilization. *Endocrinology*. 2012; 153(9): 4181-4191.
 20. Manolescu AR, Witkowska K, Kinnaird A, Cessford T, Cheeseman C. Facilitated hexose transporters: new perspectives on form and function. *Physiology* 2007; 22(4): 234-240.
 21. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *British journal of nutrition* 2003; 89(1): 3-9.
 22. Karim S, Adams DH, Lalor PF. Hepatic expression and cellular distribution of the glucose transporter family. *World journal of gastroenterology: WJG* 2012; 18(46): 6771.
 23. Rumessen J, Gudmand-Høyer E. Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. *Gut* 1986; 27(10): 1161-1168.
 24. Jones HF, Butler RN, Brooks DA. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2010; 300(2): 202-206.
 25. Jang C, Hui S, Lu W, Cowan AJ, Morscher RJ, Lee G, et al. The small intestine converts dietary fructose into glucose and organic acids. *Cell metabolism* 2018; 27(2): 351-361.
 26. Lam P. Effects of consuming dietary fructose versus glucose on de novo lipogenesis in overweight and obese human subjects. *Berkeley Scientific Journal* 2011; 15(2).
 27. Tappy L, Lê K-A. Does fructose consumption contribute to non-alcoholic fatty liver disease? *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 2012; 36(6): 554-560.
 28. Pazarbaşı İ. Sağlıklı Bireylerde Bitter Çikolatanın Kan Glikoz ve İnsülin Düzeyleri Üzerine Etkisi 2015.
 29. Smeraglio AC, Kennedy EK, Horgan A, Purnell JQ, Gillingham MB. Change in postprandial substrate oxidation after a high-fructose meal is related to body mass index in healthy men. *Nutrition research* 2013; 33(6): 435-441.
 30. Hers H, Van Schaftingen E. Fructose 2, 6-bisphosphate 2 years after its discovery. *Biochemical Journal* 1982; 206(1): 1.
 31. Van den Berghe G. Fructose: metabolism and short-term effects on carbohydrate and purine metabolic pathways. *Progress in biochemical pharmacology* 1986; 21: 1.
 32. Emmerson B. Effect of oral fructose on urate production. *Annals of the rheumatic diseases* 1974; 33(3): 276.
 33. Raivio KO, Becker MA, Meyer LJ, Greene ML, Nuki G, Seegmiller JE. Stimulation of human purine synthesis de novo by fructose infusion. *Metabolism* 1975; 24(7): 861-869.
 34. Reiser S, Powell A, Scholfield D, Panda P, Ellwood K, Canary J. Blood lipids, lipoproteins, apoproteins, and uric acid in men fed diets containing fructose or high-amylose cornstarch. *The American journal of clinical nutrition* 1989; 49(5): 832-839.

35. Laughlin MR. Normal roles for dietary fructose in carbohydrate metabolism. *Nutrients* 2014; 6(8): 3117-3129.
36. Gonzalez JT, Fuchs CJ, Betts JA, Van Loon LJ. Liver glycogen metabolism during and after prolonged endurance-type exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2016; 311(3): E543-E553.
37. Sugimoto K, Kawasaki T, Tomoda M, Nakagawa K, Hayashi S, Inui H, et al. Lowering of postprandial hyperfructosemia in humans by eucalyptus leaf extract: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Food science and technology research* 2010; 16(5): 509-512.
38. Wahjudi PN, Patterson ME, Lim S, Yee JK, Mao CS, Lee W-NP. Measurement of glucose and fructose in clinical samples using gas chromatography/mass spectrometry. *Clinical biochemistry* 2010; 43(1-2): 198-207.
39. Preston GM, Calle RA. Elevated serum sorbitol and not fructose in type 2 diabetic patients. *Biomarker insights* 2010; 5: BMI. S4530.
40. Mavrias DA, Mayer RJ. Metabolism of fructose in the small intestine I. The effect of fructose feeding on fructose transport and metabolism in rat small intestine. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 1973; 291(2): 531-537.
41. Mavrias DA, Mayer RJ. Metabolism of fructose in the small intestine II. The effect of fructose feeding on fructose transport and metabolism in guinea pig small intestine. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 1973; 291(2): 538-544.
42. Casteleyn C, Rekecki A, Van der Aa A, Simoens P, Van den Broeck W. Surface area assessment of the murine intestinal tract as a prerequisite for oral dose translation from mouse to man. *Laboratory animals* 2010; 44(3): 176-183.
43. Gonzalez J, Fuchs C, Betts J, Van Loon L. Glucose plus fructose ingestion for post-exercise recovery-greater than the sum of its parts? *Nutrients* 2017; 9(4): 344.
44. Gonzalez JT, Betts JA. Dietary fructose metabolism by splanchnic organs: size matters. *Cell metabolism* 2018; 27(3): 483-485.
45. Patterson ME, Yee JK, Wahjudi P, Mao CS, Lee W-NP. Acute metabolic responses to high fructose corn syrup ingestion in adolescents with overweight/obesity and diabetes. *Journal of nutrition & intermediary metabolism* 2018; 14: 1-7.
46. Hu FB, Malik VS. Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: epidemiologic evidence. *Physiology & behavior* 2010; 100(1): 47-54.
47. Bray GA, Popkin BM. Dietary sugar and body weight: have we reached a crisis in the epidemic of obesity and diabetes?: health be damned! Pour on the sugar. *Diabetes care* 2014; 37(4): 950-956.
48. Dornas WC, de Lima WG, Pedrosa ML, Silva ME. Health implications of high-fructose intake and current research. *Advances in Nutrition* 2015; 6(6): 729-737.
49. Page KA, Chan O, Arora J, Belfort-DeAguiar R, Dzuira J, Roehmholdt B, et al. Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *Jama* 2013; 309(1): 63-70.
50. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, Antonelli TA, Gortmaker SL, Osganian SK, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *New England Journal of Medicine* 2012; 367(15): 1407-1416.
51. Malik VS, Hu FB. Fructose and cardiometabolic health: what the evidence from sugar-sweetened beverages tells us. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 66(14): 1615-1624.
52. Aksoy R, Gürbilek M, Çetinkaya ÇD, Topcu C. Glukoz, Fruktoz, Nişasta Bazlı Şekerler ile Beslenmiş Ratlarda Na⁺/K⁺ ATPaz (EC 3.1.6.37) aktivitesi, GLUT ve Adipositokinlerin Araştırılması. *Van Tıp Dergisi* 23(2): 167-175.
53. Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A, Matthew EY, Carleton AJ, Beyene J, et al. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2012; 156(4): 291-304.
54. Tappy L, Egli L, Lecoultre V, Schneider P. Effects of fructose-containing caloric sweeteners on resting energy expenditure and energy efficiency: a review of human trials. *Nutrition & metabolism* 2013; 10(1): 54.
55. Kaiser KA, Shikany JM, Keating KD, Allison DB. Will reducing sugar-sweetened beverage consumption reduce obesity? Evidence supporting conjecture is strong, but evidence when testing effect is weak. *Obesity Reviews* 2013; 14(8): 620-633.
56. Barclay AW, Brand-Miller J. The Australian paradox: a substantial decline in sugars intake over the same timeframe that overweight and obesity have increased. *Nutrients* 2011; 3(4): 491-504.
57. White JS. Challenging the fructose hypothesis: new perspectives on fructose consumption and metabolism. Oxford University Press; 2013.

58. Chiu S, Sievenpiper J, De Souza R, Cozma A, Mirrahimi A, Carleton A, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *European journal of clinical nutrition* 2014; 68(4): 416.
59. Organization WH. Guideline: sugars intake for adults and children: World Health Organization; 2015.
60. DeSalvo KB, Olson R, Casavale KO. Dietary guidelines for Americans. *Jama* 2016; 315(5): 457-458.
61. Atlas D. International diabetes federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2015.
62. Blakely SR, Hallfrisch J, Reiser S, Prather ES. Long-term effects of moderate fructose feeding on glucose tolerance parameters in rats. *The Journal of nutrition* 1981; 111(2): 307-314.
63. Beck-Nielsen H, Pedersen O, Lindskov H. Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects. *The American journal of clinical nutrition* 1980; 33(2): 273-278.
64. ter Horst KW, Schene MR, Holman R, Romijn JA, Serlie MJ. Effect of fructose consumption on insulin sensitivity in nondiabetic subjects: a systematic review and meta-analysis of diet-intervention trials. *The American journal of clinical nutrition* 2016; 104(6): 1562-1576.
65. Rippe J, Angelopoulos T. Added sugars and risk factors for obesity, diabetes and heart disease. *International Journal of Obesity* 2016; 40(S1): S22.
66. Uusitupa M. Fructose in the diabetic diet. *The American journal of clinical nutrition* 1994; 59(3): 753S-7S.
67. Delarue J, Normand S, Pachiardi C, Beylot M, Lamisse F, Riou J. The contribution of naturally labelled ¹³C fructose to glucose appearance in humans. *Diabetologia* 1993; 36(4): 338-345.
68. Livesey G, Taylor R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *The American journal of clinical nutrition* 2008; 88(5): 1419-1437.
69. Lowndes J, Sinnott S, Yu Z, Rippe J. The effects of fructose-containing sugars on weight, body composition and cardiometabolic risk factors when consumed at up to the 90th percentile population consumption level for fructose. *Nutrients* 2014; 6(8): 3153-3168.
70. Kuhre RE, Gribble FM, Hartmann B, Reimann F, Windeløv JA, Rehfeld JF, et al. Fructose stimulates GLP-1 but not GIP secretion in mice, rats, and humans. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2014; 306(7): 622-630.
71. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr* 2015; 101(6): 1144-1154.
72. Yamazaki M, Munetsuna E, Yamada H, Ando Y, Mizuno G, Murase Y, et al. Fructose consumption induces hypomethylation of hepatic mitochondrial DNA in rats. *Life Sci* 2016; 149: 146-152.
73. Theytaz F, de Giorgi S, Hodson L, Stefanoni N, Rey V, Schneiter P, et al. Metabolic fate of fructose ingested with and without glucose in a mixed meal. *Nutrients* 2014; 6(7): 2632-2649.
74. Rippe JM, Angelopoulos TJ. Added sugars and risk factors for obesity, diabetes and heart disease. *International Journal Of Obesity* 2016; 40: S22.
75. Marckmann P, Raben A, Astrup A. Ad libitum intake of low-fat diets rich in either starchy foods or sucrose: effects on blood lipids, factor VII coagulant activity, and fibrinogen. *Metabolism* 2000; 49(6): 731-735.
76. Maersk M, Belza A, Stødkilde-Jørgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *The American journal of clinical nutrition* 2011; 95(2): 283-289.
77. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *The American journal of clinical nutrition* 2009; 89(4): 1037-1042.
78. De Koning L, Malik VS, Kellogg MD, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. *Circulation* 2012; 125(14): 1735-1741.
79. Kishimoto N, Moriyama K, Yamada C, Kikuchi E, Ogata T, Urata N, et al. Diet therapy for dyslipidemic patients according to the latest Guidelines. *Health Evaluation and Promotion* 2018; 45(4): 585-588.
80. Millen BE, Abrams S, Adams-Campbell L, Anderson CA, Brenna JT, Campbell WW, et al. The 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee scientific report: development and major conclusions. *Advances in nutrition* 2016; 7(3): 438-444.

81. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, et al. Fructose and Sugar: A Major Mediator of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of hepatology* 2018.
82. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology* 2018; 68(5): 1063-1075.
83. Kolderup A, Svihus B. Fructose metabolism and relation to atherosclerosis, type 2 diabetes, and obesity. *Journal of nutrition and metabolism* 2015; 2015.
84. Vos MB, Lavine JE. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 57(6): 2525-2531.
85. Abdelmalek MF, Lazo M, Horska A, Bonekamp S, Lipkin EW, Balasubramanyam A, et al. Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes. *Hepatology* 2012; 56(3): 952-960.
86. PIHTILI S. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında serum ürik asit düzeyleri ile yağlanma şiddeti, metabolik risk faktörleri ve fruktoz tüketimi arasındaki ilişkinin incelenmesi/The relationship between serum uric acid, the degree of fatty liver disease, metabolic risk factors and the consumption of beverages with fructose in non alcoholic fatty liver disease. 2016.
87. Lustig RH, Mulligan K, Noworolski SM, Tai VW, Wen MJ, Erkin-Cakmak A, et al. Isocaloric fructose restriction and metabolic improvement in children with obesity and metabolic syndrome. *Obesity* 2016; 24(2): 453-460.
88. Umpleby AM, Shojaee-Moradie F, Fielding B, Li X, Marino A, Alsini N, et al. Impact of liver fat on the differential partitioning of hepatic triacylglycerol into VLDL subclasses on high and low sugar diets. *Clinical Science* 2017; 131(21): 2561-2573.
89. Johnston RD, Stephenson MC, Crossland H, Cordon SM, Palcidi E, Cox EF, et al. No difference between high-fructose and high-glucose diets on liver triacylglycerol or biochemistry in healthy overweight men. *Gastroenterology* 2013; 145(5): 1016-1025.
90. Vos MB, Colvin R, Belt P, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Correlation of vitamin E, uric acid and diet composition with histologic features of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2012; 54(1): 90.
91. Singh AK, Amlal H, Haas PJ, Dringenberg U, Fussell S, Barone SL, et al. Fructose-induced hypertension: essential role of chloride and fructose absorbing transporters PAT1 and Glut5. *Kidney international* 2008; 74(4): 438-447.
92. Tain Y-L, Chan J, Hsu C-N. Maternal fructose intake affects transcriptome changes and programmed hypertension in offspring in later life. *Nutrients* 2016; 8(12): 757.
93. Douard V, Ferraris RP. The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake. *The Journal of physiology* 2013; 591(2): 401-414.
94. Jayalath VH, de Souza RJ, Ha V, Mirrahimi A, Blanco-Mejia S, Di Buono M, et al. Sugar-sweetened beverage consumption and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *The American journal of clinical nutrition* 2015; 102(4): 914-921.
95. Ha V, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Chiavaroli L, Wang DD, Cozma AI, et al. Effect of fructose on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Hypertension* 2012; 59(4): 787-795.
96. Wang DD, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Chiavaroli L, Ha V, Cozma AI, et al. The effects of fructose intake on serum uric acid vary among controlled dietary trials. *The Journal of nutrition* 2012; 142(5): 916-923.
97. Angelopoulos TJ, Lowndes J, Sinnott S, Rippe JM. Fructose containing sugars do not raise blood pressure or uric acid at normal levels of human consumption. *The Journal of Clinical Hypertension* 2015; 17(2): 87-94.
98. Chen WL, Wang YY, Zhao A, Xia L, Xie G, Su M, et al. Enhanced Fructose Utilization Mediated by SLC2A5 Is a Unique Metabolic Feature of Acute Myeloid Leukemia with Therapeutic Potential. *Cancer cell* 2016; 30(5): 779-791.