

Fruktoz ve sağlık

Sabriye Arslan¹, Nevin Őanlier²

¹Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakóltesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

²Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakóltesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Özet

Fruktoz meyve ve balda bulunan doğal bir Şeker olup en büyük kaynakları besinlere eklenen sükroz ve yüksek fruktozlu mısır Şurubudur (HFCS). Geçmişte fruktoz alımı daha çok meyve ve bal gibi doğal kaynaklardan sağlanmakta iken son 30 yılda birçok besine eklenen Şekerlerle birlikte günlük fruktoz alımı önemli miktarda artmıŐtır. Son çalışmalar fruktoz alımındaki artışın obezite ve tip 2 diyabetteki artışa paralel olduğunu göstermektedir. Bunun dıŐında aşırı fruktoz alımının hipertansiyon, hiperlipidemi, nonalkolik karaciğer yağlanması, gut vb. hastalıklarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Ancak fruktozun bazı hastalıklarla ilişkisi üzerinde son dönemde çok fazla durulsa da tüm fruktoz kaynaklarının aynı etkiye sahip olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Fruktoz ve sağlık ilişkisini inceleyen insan çalışmalarının sınırlı oluşu ve çalışmalarda kullanılan fruktoz miktarlarının çoğunlukla çok yüksek miktarlarda olması, fruktozun insan sağlığı üzerindeki etkileri hakkında yorum yapmayı güçleştirmektedir. Bu derlemede fruktozun sağlık üzerine etkileri ele alınmıŐtır.

Anahtar kelimeler: Fruktoz, sağlık, yüksek fruktozlu mısır Şurubu

Fructose and health

Abstract

Fructose is natural sugar, found in fruits and honey. It's important sources are sucrose and high fructose corn syrup (HFCS) that added to foods and beverages. In the past fructose intake was substantially obtained from the natural sources like fruits and honey, however in the last 30 years due to sugar supplements in several food daily fructose intake has significantly increased. Recent studies indicate that increasing in the intake of fructose parallels to the increasing in type 2 diabetes and obesity. Furthermore, excessive fructose intake is relevant to hypertension, hyperlipidemia, nonalcoholic fatty liver disease, gout etc. Despite recent reports point out the association of high fructose intake with several diseases, it should be noted that not all the fructose source has the same effect. Since there are limited number of human studies examining the relationship between health and fructose, plus the study concentrations are quite high, it is difficult to directly relate these studies with human health. Therefore, the health effects of fructose are discussed in this review.

Keywords: Fructose, health, high fructose corn syrup

Yazının geliŐ tarihi:21.04.2016

Yazının kabul tarihi:28.11.2016

Sorumlu Yazar: Sabriye Arslan

YazıŐma adresi: Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakóltesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Emniyet Mah. Muammer YaŐar Bostancı Cad. No:16 BeŐevler/Ankara

Tlf: 03122162601, **E-posta:** sabriyebolluk@hotmail.com

Giriş

Fruktoz meyve ve balda bulunan bir monosakkarit olup en önemli kaynakları besinlere eklenen sükröz ve yüksek fruktozlu mısır şurubudur (HFCS). Geçmişte fruktoz alımı daha çok meyve ve bal gibi doğal kaynaklardan sağlanmakta ve günlük 16-20 gr idi. Ancak son yıllarda eklenmiş şekerlerle (sükröz, HFCS, bal, melas ve diğer şuruplar) birlikte günlük fruktoz alımı 60-150 gr'a ulaşmıştır.¹ Diyetle yüksek fruktoz alımının asıl kaynağı fruktoz eklenmiş olan besinlerdir.² Doğal olarak meyve, meyve suları ve bazı sebzelerde bulunan fruktoz düşük miktarlarda olup diyetle yüksek fruktoz alımına neden olma olasılığı düşüktür. Bu besinlerde fruktoz monosakkarit olarak ya da sükrözün bileşiminde bulunur. Tablo 1 'de bazı besinlerin içerdiği fruktoz miktarları verilmiştir.³

Sükröza alternatif bir tatlandırıcı olan ve mısırdan elde edilen HFCS'nin ilk

üretim prosesleri 1920'lerde geliştirilmiş, 1970'lerin sonuna gelindiğinde HFCS Amerikalıların diyetinde büyük bir yer edinmiştir. Yüksek fruktozlu mısır şurupları nişastanın α -amilaz ve glikoamilaz ile hidrolize olmasıyla elde edilir. İçerdiği fruktoz miktarına göre HFCS-90 (%90 fruktoz, %10 glikoz), en temel HFCS olup glikoz şurubu ile harmanlanarak %55 ve %42'lik HFCS üretilmesinde kullanılmaktadır.⁴ Yüksek fruktoz içeriğı sebebiyle daha tatlı olmasından dolayı %55'lik türü (%55 fruktoz, %42-44 glikoz, %1-3 polisakkarid) meyve suyu ve gazlı içeceklerde yaygın olarak tercih edilmektedir.⁵ Daha az tatlı olan HFCS-42 ise daha çok sos, çorba, baharat, unlu mamüller gibi diğer besinlerde kullanılmaktadır. Ticari olarak HFCS, sükrözden daha güçlü bir tatlandırıcı olup daha ucuz, osmotik kararlılığa sahip, çabuk kristalleşmediğı, uzun raf ömrü sağladığı ve lezzette artırıcı etkilere sahip olduğu için üreticiler tarafından tercih edilmektedir.⁶

Tablo 1. Bazı besinlerin 100 g'larında bulunan fruktoz miktarı³

Besin	Fruktoz (g/100 g)	Besin	Fruktoz (g/100 g)
Bal	40.94	Mısır	1.94
Üzüm	8.13	Şeftali	1.53
Armut	6.42	Kabak	1.45
Elma	5.90	Domates	1.37
Elma suyu (şekersiz).	5.73	Soğan	1.29
Kiraz	5.37	Karnabahar	0.97
Muz	4.85	Salatalık	0.87
Yaban mersini	4.97	Brokoli	0.68
Karpuz	3.36	Havuç	0.55
Erik	3.07	Bezelye	0.39
Çilek	2.44	Patates	0.26
Portakal	2.25	Ispanak	0.15

Fruktoz metabolizması

Fruktozun metabolizması glikozdan farklı olarak işlemektedir.⁷ Fruktoz, spesifik bir fruktoz taşıyıcısı olan glukoz transporter (GLUT)-5 ile bağırsak hücresine alınmaktadır. Bu işlem kolaylaştırılmış difüzyon ile gerçekleşmekte ve dolayısıyla sodyuma bağımlı olmayıp, enerji gerektirmemektedir. Bağırsak hücresine alınan fruktoz daha sonra enterositin basolateralindeki GLUT-2 taşıyıcıları üzerinden kana verilmektedir. Enterosit içinde fruktozun bir kısmı laktata dönüşmektedir. Bir kısmı ise trioz fosfatlar üzerinden glikoza çevrilmektedir. Kana geçen fruktozun temel hedef organı karaciğer olup insülden bağımsız olarak GLUT-2 yoluyla hepatositlere alınır.⁸ Fruktoz glikolize girmeden fruktokinaz ile fosforillenmekte ve glikokinazın aksine fruktokinaz insülin tarafından düzenlenememektedir. Glikoz metabolize olurken hız kısıtlayıcı bir enzim olan fosfofruktokinaz görev alır. Fruktoz ise bu düzenleyici basamağı geçerek doğrudan glikolitik yola geçmektedir. Fruktoz metabolizması bu aşamada düzenlenemediği için glikoliz ürünlerinin fazla miktarda üretilmesine, dolayısıyla yağ asitleri sentezinin artmasına neden olmaktadır. Artmış yağ asitleri sentezi dolaşımdaki yağ asitlerini ve depo yağı artırabilir. Bu da adipoz doku dışındaki dokularda yağ asitlerinin yapımına bağlı olarak hücrelerin insülin duyarlılığını azaltan lipotoksositeye yol açabilir.⁶

Fruktozla ilişkili hastalıklar

Fruktozun insülin direncine, trigliserid (TG) düzeyinde artışa, abdominal obeziteye, artmış kan basıncına, inflamasyona, oksidatif strese, endotelial disfonksiyona, mikrovasküler hastalıklara, hiperürisemiye, glomerüler hipertansiyon ve böbrek hasarına, yağlı karaciğere neden olduğu ifade edilmektedir.⁹ Hayvan çalışmalarında fruktoz ile hastalıklar arasındaki ilişkiler rapor edilmesinden dolayı insanlarda hangi dozda fruktozun güvenilir olduğu önemli bir konu olup

eklenmiş şeker miktarının azaltılması önerilmektedir. Amerikan Kalp Derneği eklenmiş şekerlerden gelen enerjinin en fazla kadınlarda 100 kkal/gün, erkeklerde ise 150 kkal/gün olması gerektiğini rapor etmiştir.¹⁰ Dünya Sağlık Örgütü eklenmiş şekerlerden gelen enerjinin günlük alınan toplam enerjinin %10'unu aşmaması gerektiğini belirtmektedir. Ancak son önerisinde asıl hedeflenmesi gerekenin eklenmiş şekerden gelen enerji oranının %5'in altına düşürmek olduğu vurgulanmıştır.¹¹

Obezite

Şekerle tatlandırılmış içeceklerle vücut ağırlığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların meta-analizinde çalışmaların çoğunda şeker içeren içeceklerin tüketimi ile vücut ağırlığı arasında pozitif bir ilişki bulunduğu saptanırken, bazılarında bu ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir.¹² Enerjinin %13'ünün fruktozla tatlandırılmış içeceklerden veya %50 glikoz+%50 fruktoz ile tatlandırılmış içeceklerden karşılandığı bir beslenme programının üç hafta boyunca uygulandığı sağlıklı genç erkeklerde, bel/kalça oranının arttığı; ancak glikozla tatlandırılmış içecekler tüketildiğinde bu etkinin gözlenmediği saptanmıştır.¹³ Fruktoz alımının visseral adipoz dokusunun, glikoz alımının ise subkutan adipoz dokusunun artışına yol açtığı bildirilmiştir.¹⁴ Fruktoz glikozun aksine akut olarak leptin ya da insülin salınımını uyarmadığından normal doyunluk cevabını tetiklememektedir.¹² Yapılan bir çalışmada katılımcıların fruktozla beslendikleri günü takip eden gün içerisinde daha fazla iştahlı oldukları belirlenmiştir.¹² Uzun süre fruktoz alımı leptin direncini uyarmaktadır.¹⁵ Bu durum da besin alımında artışa ve visseral obezitenin gelişimine neden olabilmektedir.¹⁶ Son yapılan bir meta analiz çalışmada yetişkinlerde ≤ 100 g/gün dozunda alınan fruktozun vücut ağırlığı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır.¹⁷ Bunun yanında 1990'larda fruktozun doyunluk üzerine pozitif etkileri olduğu, fruktozun glikozdan daha fazla

termojenik etki oluşturduğu bildirilmiştir.^{18,19}

Tip 2 diyabet

Fruktozun sükroza benzer bir tadının oluşu ve diğer karbonhidratlara göre postprandiyal plazma glikozunda daha az artışa sebep olması nedeniyle diyabetik diyetler için iyi bir tatlandırıcı olacağı düşünülmekte idi.²⁰ Ancak son dönemde fruktozun diyabetli bireylerde olumsuz etkilerinin olabileceği vurgulanmaktadır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği kılavuzunda fruktoz ile ilgili olarak 'fruktoz içeren tatlandırıcılar fazla miktarda kullanıldığında hipertrigliseridemiye neden olabilir' ibaresi yer almaktadır.²¹

Nişasta yerine fruktozun kullanıldığı günlük alınan enerjinin %15'inin fruktozdan geldiği bir beslenme şeklinin 5 hafta boyunca uygulandığı bir çalışmada insülin direnci üzerinde zararlı etkisinin olduğu saptanmıştır.²² Nurses Healthy Study I and II çalışmalarında yüksek miktarda fruktoz alımı ile yüksek C-peptid düzeyleri arasında ilişki tespit edilmiş olup bu ilişki sebebiyle fruktoz alımının insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminde bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir.²³ Öte yandan 4 hafta boyunca orta düzeyde fruktoz alımının (45-65 g/gün, karbonhidrattan gelen enerjinin %20'si) tip 2 diyabetli hastalarda insülin duyarlılığını geliştirdiği tespit edilmiştir.²⁴

Fruktoz ile indüklenen insülin direncinin lipid metabolizmasındaki bozulma ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Ektopik lipid birikimi yağ asil CoA ve seramidler gibi toksik lipid türevlerinin oluşmasına ve TG'in intraselüler birikimi insülin sinyalizasyonunda görevli insülin reseptör substratı-1 (IRS-1) normalden fazla fosforilasyonuna dolayısıyla insülin sinyalinde azalmaya neden olabileceği belirtilmektedir.²⁵

Eklenmiş fruktozun (sükroz ya da HFCS) hem insanlarda hem de hayvanlarda bir takım istenmeyen biyolojik etkilerinin olduğu gösterilse de bu çalışmaların bir takım sınırlılıkları vardır. Araştırma

sürelerinin kısa olması HbA1c üzerindeki etkinin tam olarak gözlemlenmemesine neden olabilmekte, hastaların oral antidiyabetik ya da insülin kullanması bu hastaların glisemilerini etkileyebileceği belirtilmektedir. Ayrıca verilen fruktoz miktarlarının normal diyet şekillerinden farklı oluşu da çalışma sonuçlarını yorumlamayı güçleştirmektedir. Orta düzeyde eklenmiş fruktoz alımının insülin direnci ve glikoz kontrolü üzerine zararlı etkilerinin olmadığı şeklinde yorumlanmaktadır.

Hipertansiyon

Eklenmiş şekerden gelen fruktozun insanlarda kan basıncında artış ile ilişkili olduğu ve daha az eklenmiş şeker içeren diyetin kan basıncında düşüş sağladığı rapor edilmiştir.²⁶ Hafif şişman erkeklere iki hafta boyunca günde 200 g fruktozun verildiği bir çalışmada kan basıncında anlamlı bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir.²⁷ Yüksek miktarda fruktoz alımı, sempatik sinir sisteminin stimülasyonu ve sistemik endotelial fonksiyonun inhibisyonuyla intestinde sodyum absorpsiyonunun artması ile ilişkili olabilmektedir.²⁸ Bunun yanında yüksek fruktoz alımına bağlı yüksek enerji alımı, ağırlık kazanımı ve insülin direnci de hipertansiyon gelişimine yol açabilir. Fruktoz ve tuz alımının hipertansiyon ile ilişkisini araştıran bir çalışmada fruktoz alımı ve hipertansiyon arasında yüksek tuz alımı ile artan bir ilişki tespit edilmiştir.²⁹ Ancak diyetdeki fruktozun meyvelerden geldiği popülasyonda artmış kan basıncıyla fruktoz alımının ilişkili olmadığı tespit edilmiş ve meyvelerin içerdiği antioksidan bileşikler ile C vitamininin fruktozun metabolik aktivitesini değiştirebileceği belirtilmiştir.³⁰ Bu konuda daha doğru sonuçlar elde edebilmek için fruktozun kaynağı, miktarı, tüketim süresi gibi değişkenler de değerlendirilmelidir.

Dislipidemi ve karaciğer yağlanması

Fruktoz oldukça lipojenik olup, TG sentezini uyarmakta, diasilgliserol ve yağ asil koenzim A artışı aracılığıyla karaciğerde yağ depolanmasını artırmaktadır.¹⁴Yapılan

bir çalışmada günlük 50 g fruktoz ve 50 g glikozun TG üzerine negatif etkilere neden olduğu tespit edilmiştir (57). İzokalorik glikoz ile karşılaştırıldığında fruktozun postprandiyal hipertrigliseridemiye ve apolipoprotein B seviyelerinde artışa neden olduğu saptanmıştır.¹⁴

Yapılan son çalışmalarda özellikle fruktozun NAFLD gelişimindeki rolü araştırılmaktadır. Bir çalışmada NAFLD olan hastaların fruktoz alımının, hepatik steatozisi olmayan hastaların fruktoz alımının yaklaşık iki katı (90 g/gün) olduğu bulunmuştur.³¹ Başka bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında NAFLD olan bireylerin tatlandırılmış içecek tüketimlerinin daha fazla olduğu bulunmuştur.¹² Yapılan bir derlemede diğer karbonhidratlar yerine fruktozun verildiği izokalorik değişikliğin sağlıklı bireylerde NAFLD'yi tetiklemediği bildirilmiş, fruktozun yüksek dozlarının intrahepatoselüler lipidlerde ve alanin aminotransferazda artışın fruktozdan ziyade enerji alımındaki artışa bağlı (+% 21-35) olduğu düşünülmektedir.³² Daha geniş çaplı, uzun süreli ve yüksek kaliteli çalışmalar fruktozun NAFLD üzerine etkilerini açıklamak için gereklidir.

Gut

Kadınlarda fruktozdan zengin içecekler ve fruktoz ile gut insidansı riskinin araştırıldığı bir çalışmada fruktozdan zengin içeceklerin gut riskini artırdığı sonucuna varılmıştır.³³ Fruktoz fruktoz-1-fosfata dönüşürken ATP kullanılır, fruktoz metabolizmasında ise ATP ile kontrol mekanizması olmadığı için aşırı fruktoz alımı fruktoz-1-fosfat üretiminin artmasına ve dolayısıyla ATP'nin azalmasına yol açar. Fosfat ve ATP aynı zamanda AMP'nin ürik aside yıkımında rol oynayan enzimleri inhibi etmektedir. Dolayısıyla ATP ve fosfatın tükenmesi halinde bu enzimler inhibe edilemez ve AMP'nin ürik aside dönüşümü artar.²⁰ Fruktoz kalsiyum nefrolitiazisi için önemli risk faktörü olan kalsiyum ve oksalatın atımını artırabilmektedir. Fruktoz ve böbrek taşı oluşumu arasındaki ilişki riskinin araştırıldığı bir çalışmada fruktozun böbrek

taşı oluşum riskini artırdığı, fruktoz dışı karbonhidratların ise hiçbir kohortta risk artışı ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.³⁴ Fruktoz alımı aynı zamanda ürik asit taşları için majör bir risk faktörü olan düşük idrar pH'sı ile ilişkilendirilmektedir.³⁵ Fruktoz alımı aynı zamanda kalsiyum absorpsiyonunu bozabilmekte ve 25-OH vitamin D ve 1,25-dihidroksi vitamin D seviyelerini azaltabilmektedir.³⁶ Ayrıca şekerli alkolsüz içeceklerin alımının albüminüri prevalansında artışla ilişkili olduğu tespit edilmiştir.³⁷ Stabil kronik böbrek yetmezliği olan hastalara 6 hafta boyunca düşük fruktoz içeren bir diyetin verildiği çalışmada renal fonksiyon üzerinde herhangi bir etki görülmemiş ancak inflamatuvar markerlarda ve kan basıncında azalma saptanmıştır.³⁷ Böbrek hastalarında fruktozun sınırlandırılmasının yararlı olup olmadığının belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kanser

Yüksek fruktoz alımının gut permeabilitesini, endotoksin ve proinflamatuvar sitokin salınımını artırabileceği, DNA hasarına ve mitokondriyal fonksiyonlarda bozulmaya yol açabileceği belirtilmektedir. Bunun yanında yüksek fruktoz alımının kanser, özellikle hepatoselüler karsinoma, gelişiminden kısmen sorumlu olabileceği düşünülmektedir.³⁸ Özefagus, pankreas, kolorektal, endometriyal, meme ve böbrek kanseri ile vücut ağırlığındaki artış ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcut olup bunun yanında geniş epidemiyolojik çalışmalarda obezitenin bir takım kanser türleri için riski artırdığı gösterilmiştir.^{39,40} Yüksek fruktoz alımı hücrel stres ve kontrolsüz hücrel büyümeyi uyarabilir.³⁸ Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü'nde yapılan bir çalışmada yüksek fruktoz ve glikoz alımı ile pankreas kanseri riskinde artış saptanmıştır.⁴¹ Evre 3 kolon kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada toplam fruktoz alımının rekürrens olmaksızın sağ kalım ile ilişki olduğu belirlenmiştir.⁴² Başka bir çalışmada ise yüksek glisemik yük, fruktoz ve sükroz alımının kolorektal kanser riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır.⁴³

İnsan pankreas hücreleri kullanılarak yapılan bir çalışmada yüksek fruktozun transketolaz aktivitesinde artış ile nükleotid sentezinde artışa yol açtığı belirlenmiştir. Bu çalışma sonucunda fruktozun pankreatik kanser hücre proliferasyonunu uyarabileceği düşünülmüştür.⁴⁴ Dietilnitrozamin verilen ratlarda fruktoz ile beslenenlerin kontrol diyeti alanlara göre prekanseröz hepatositlerde 2 kat artış saptanmıştır.⁴⁵ Fruktozun selüler strese, ATP'nin azalmasına ve oksidatif strese yol açabilir. Mutajen bileşenlerin oluşumuna ve buna bağlı olarak gerçekleşen hücresel dönüşümler arasındaki bağlantı ise net olarak henüz açıklanmamıştır.³⁸

İlişkili diğer hastalıklar

Hayvan modellerinde fruktozun aşırı tüketiminin santral nöronal insülin direncine ve beta amiloidlerin tortulaşmasını uyararak demansa yol açabileceği bildirilmektedir.^{46,47} Sağlıklı ve normal vücut ağırlığındaki bireylerle yapılan bir çalışmada fruktozun glikoza göre akut faz proinflatuar bir marker olan hs-CRP düzeyini anlamlı olarak artırdığı tespit edilmiştir.⁴⁸ Fruktozun hücre ve hayvan çalışmalarında oksidatif stresi uyardığı bunun da proinflatuar mediatörlerde artışa neden olduğu tespit edilmiştir.⁴⁹ Yüksek fruktoz tüketiminin DNA metilasyon seviyelerini değiştirerek metabolik değişikliklere yol açtığı da öne sürülmektedir.⁵⁰

Sonuç ve Öneriler

Fruktozun bazı hastalıklarla ilişkisi üzerinde son dönemde oldukça fazla durulsa da tüm fruktoz kaynaklarının aynı etkiye sahip olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Doğal meyveler fruktozun etkilerinin aksine antioksidan, askorbik asit, polifenoller, potasyum ve posadan zengin olup bazı hastalıklardan koruyucu etki gösterebilmektedirler. Fruktoz ve sağlık ilişkisini inceleyen insan çalışmalarının sınırlı oluşu ve çalışmalarda araştırılan fruktoz miktarlarının çoğunlukla çok yüksek miktarlarda olması, fruktozun insan sağlığı üzerindeki etkileri hakkında yorum yapmayı

güçleştirmektedir. Fruktoz düşük miktarlarda ve doğal kaynaklardan alındığında olumsuz sağlık etkileri oluşturmayabilir ancak eklenmiş fruktozun oluşturabileceği olası olumsuz etkiler dolayısıyla yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren besinlerin mümkün olduğunca az tüketilmesinde fayda vardır. Son öneriler göz önünde bulundurularak eklenmiş şekerden gelen enerjinin günlük diyetle alınan enerjinin en fazla %10'unu karşılmasına dikkat edilmeli hatta bu oranının %5'in altına çekilmesinde yarar vardır. Fruktozun literatürde bahsedilen olumsuz etkilerinin daha çok eklenmiş fruktozdan kaynaklandığı göz önünde bulundurularak bireylerin de etiket okuma alışkanlığı kazanması teşvik edilmelidir. Ancak bazı besinlerin etiketlerinde fruktoz miktarının net olarak verilmemesi bireylerin aldığı net fruktoz miktarını belirlemeyi güçleştirmektedir. Fruktoz alımı ve insan sağlığı üzerine etkileri ile ilgili daha spesifik önerilerin verilebilmesi için daha geniş kapsamlı, kontrol grubunun olduğu, daha ileri çalışmaların yapılmasında fayda vardır.

Kaynaklar

1. Park YK, Yetley EA. Intakes and food sources of fructose in the United States. *Am J Clin Nutr* 1993;58(5 Suppl):737S-47S.
2. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004;292(8):27-34.
3. United States Department of Agriculture National Nutrient Database for Standard Reference. Erişim yeri: <http://ndb.nal.usda.gov>. Erişim tarihi: 15.03.2016
4. Goran MI, Uliaszek SJ, Ventura EE. High fructose corn syrup and diabetes prevalence: a global perspective. *Glob Public Health* 2013;8(1):55-64.
5. Forshee RA, Storey ML, Allison DB, Glinsmann WH, Hein GL, Lineback DR, Miller SA, Nicklas TA, Weaver GA, White JS. A critical examination of the evidence relating

- high fructose corn syrup and weight gain. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2007;47(6):561-82.
6. Neilson EG. The fructose nation. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(10):2619-21.
7. Gaby AR. Adverse effects of dietary fructose. *Altern Med Rev* 2005;10(4):294-306.
8. Feinman RD, Fine EJ. Fructose in perspective. *Nutr & Metab* 2013;10(1):10-45.
9. Sanchez-Lozada LG, Le M, Segal M, Johnson RJ. How safe is fructose for persons with or without diabetes? *Am J Clin Nutr* 2008;88:1189-90.
10. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Washington: National Academies Press; 2005. Erişim: <http://nap.edu/10490> Erişim tarihi:12.04.2016.
11. World Health Organization. Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2015. Erişim: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149782/1/9789241549028_eng.pdf. Erişim tarihi: 12.03.2016.
12. Assy N, Nasser G, Kamayse I, Nseir W, Beniashvili Z, Djibre A, Grosovski M. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol* 2008;22(10):811-6.
13. Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, Kohler S, Haile SR, Gouni-Berthold I, Berthold HK, Spinass GA, Berneis K. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;94(2):479-85.
14. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2008;19(1):16-24.
15. Vasselli JR, Scarpance PJ, Harris RB, Banks WA. Dietary components in the development of leptin resistance. *Adv Nutr* 2013;4(2):164-75.
16. Shapiro A, Mu W, Roncal C, Cheng KY, Johnson RJ, Scarpance PJ. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;295(5):R1370-5.
17. Livesey G, Taylor R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2008;88(5):1419-37.
18. Rodin J. Comparative effects of fructose, aspartame, glucose, and water preloads on calorie and macronutrient intake. *Am J Clin Nutr* 1990;51(3):428-35.
19. Schwarz JM, Acheson KJ, Tappy L, Piolino V, Mller MJ, Felber JP, Jquier E. Thermogenesis and fructose metabolism in humans. *Am J Physiol* 1992;262(5 Pt 1):E591-8.
20. Rizkalla SW. Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutr Metab* 2010;7:82.
21. Trkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2015. Ankara: Diabetes Mellitus alışma ve Eğitim Grubu; 2015. Erişim: [http://www.turkendokrin.org/files/15055_DIYABET_web\(1\).pdf](http://www.turkendokrin.org/files/15055_DIYABET_web(1).pdf). Erişim tarihi: 03.03.2016.
22. Hallfrisch J, Ellwood KC, Michaelis OE, Reiser S, O'Dorisio TM, Prather ES. Effects of dietary fructose on plasma glucose and hormone responses in normal and hyperinsulinemic men. *J Nutr* 1983;113(9):1819-26.
23. Wu T, Giovannucci E, Pischon T, Hankinson SE, Ma J, Rifai N, Rimm EB. Fructose, glycemic load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentrations in US women. *Am J Clin Nutr* 2004;80(4):1043-9.
24. Koivisto VA, Yki-Jrvinen H. Fructose and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *J Intern Med* 1993;233(2):145-53.

25. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171-6.
26. Chen L, Caballero B, Mitchell DC, Loria C, Lin PH, Champagne CM, Elmer PJ, Ard JD, Batch BC, Anderson CA, Appel LJ. Reducing consumption of sugar-sweetened beverages is associated with reduced blood pressure a prospective study among United States adults. *Circulation* 2010;121(22):2398-2406.
27. Perez-Pozo SE, Schold J, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Lillo JL. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Intern J Obes* 2010;34(3):454-61.
28. Madero M, Perez-Pozo SE, Jalal D, Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG. Dietary fructose and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011;13(1):29-35.
29. Brown IJ, Stamler J, Van HL, Robertson CE, Chan Q, Dyer AR, Huang CC, Rodriguez BL, Zhao L, Daviglius ML, Ueshima H, Elliott P. Sugar-sweetened beverage, sugar intake of individuals, and their blood pressure: international study of macro/micronutrients and blood pressure. *Hypertension* 2011;57:695-701.
30. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Fructose and vitamin C intake do not influence risk for developing hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(4):863-71.
31. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, Johnson RJ, Abdelmalek MF. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;48(6):993-9.
32. Chiu S, Sievenpiper JL, De Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, Ha V, Di Buono M, Jenkins AL, Leiter LA, Wolever TM, Don-Wauchope AC, Beyene J, Kendall CW, Jenkins DJ. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 2014;68(4):416-23.
33. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA* 2010;304(20):2270-8.
34. Taylor EN, Curhan GC. Fructose consumption and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008;73(2):207-12.
35. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004;65(2):386-92.
36. Douard V, Asgerally A, Sabbagh Y, Sugiura S, Shapses SA, Casirola D, Ferraris RP. Dietary fructose inhibits intestinal calcium absorption and induces vitamin D insufficiency in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(2):261-71.
37. Shoham DA, Durazo-Arvizu R, Kramer H, Luke A, Vupputuri S, Kshirsagar A, Cooper RS. Sugary soda consumption and albuminuria: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *PLoS One* 2008;3(10):e3431.
38. Charrez B, Qiao L, Hebbard L. The role of fructose in metabolism and cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;22(2):79-89.
39. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
40. Parekh N, Chandran U, Bandera EV. Obesity in cancer survival. *Annu Rev Nutr* 2012;32:311-42.
41. Jiao L, Flood A, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Stolzenberg-Solomon R. Glycemic index, carbohydrates, glycemic load, and the risk of pancreatic cancer in a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1144-51.
42. Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D, Ye C, Saltz LB, Mayer RJ, Mowat RB, Whittom R, Hantel A, Benson A, Wigler DS, Venook A, Fuchs CS. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1702-11.

43. Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, Willett WC, Colditz GA, Giovannucci E. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:138-47.
44. Liu H, Huang D, McArthur DL, Boros LG, Nissen N, Heaney AP. Fructose induces transketolase flux to promote pancreatic cancer growth. *Cancer Res* 2010;70:6368-76.
45. Kumamoto R, Uto H, Oda K, Ibusuki R, Tanoue S, Arima S, Mawatari S, Kumagai K, Numata M, Tamai T, Moriuchi A, Fujita H, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Dietary fructose enhances the incidence of precancerous hepatocytes induced by administration of diethylnitrosamine in rat. *Eur J Med Res* 2013;18:54.
36. Cao D, Lu H, Lewis TL, Li L. Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2007;282(50):36275-82.
47. Mielke JG, Taghibiglou C, Liu L, Zhang, Y, Jia Z, Adeli K, Wang YT. A biochemical and functional characterization of diet-induced brain insulin resistance. *J Neurochem* 2005;93(6):1568-78.
48. Jameel F, Phang M, Wood LG, Garg ML. Acute effects of feeding fructose, glucose and sucrose on blood lipid levels and systemic inflammation. *Lipid Health Dis* 2014;13(1):195.
49. Cirillo P, Gersch MS, Mu W, Scherer PM, Kim KM, Gesualdo L, Henderson GN, Johnson RJ, Sautin YY. Ketohexokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):545-53.
50. Yamazaki M, Munetsuna E, Yamada H, Ando Y, Mizuno G, Murase Y, Kondo K, Ishikawa H, Teradaira R, Suzuki K, Ohashi K. Fructose consumption induces hypomethylation of hepatic mitochondrial DNA in rats. *Life Sci* 2016;149:146-52.