

## DERLEME / REVIEW

# Yüksek Fruktoz Tüketimi ve Kanser

## High-Fructose Consumption and Cancer

Yeşim İŞGÜZAR, Uzm. Dyt.<sup>1</sup>, Gamze AKBULUT, Doç. Dr.<sup>2</sup><sup>1</sup>Özel Emek Hastanesi, Beslenme ve Diyet Polikliniği, Gaziantep<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

Kabul tarihi/Accepted: 08.02.2016

## İletişim/Correspondence:

Yeşim İŞGÜZAR, Emek Mahallesi Ali Nadi Ünlü  
Bulvarı Şakir Sabri Caddesi No:13 Şehitkamil/  
GAZİANTEP

E-posta: isguzaryesim@gmail.com

## Özet

Geçmişten günümüze hızla artan fruktoz ve yüksek fruktozlu besin ve içeceklerin tüketimi çeşitli kronik hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Tüm dünyada ölümlerin önemli bir nedeni olan diyetle bağlı bu kronik hastalıklardan birisi de kanserdir. Yüksek fruktoz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketimi bazı kanser türleri için risk olarak kabul edilmektedir. Bu konuya yönelik çeşitli epidemiyolojik ve deneysel klinik çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, yüksek fruktozun kanser için bir risk faktörü olduğu kesin olmayıp, önerilen düzeylerde tüketiminin kronik hastalık riski oluşturmadığı belirtilmektedir. Kronik hastalıklardan korunmak ve kanser riskini azaltmak amacıyla fruktozun güvenilir alım düzeylerinin üzerinde tüketilmemesi önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fruktoz, Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, Kanser

## Abstract

From past to present rapidly increasing fructose and high-fructose sweetened beverages and food consumption prepare the ground for a variety chronic diseases. One of the these diet related chronic diseases is cancer which is a major cause of deaths all over the world. High fructose and high-fructose sweetened beverages consumption are considered as the risk for certain types of cancer. Several epidemiological and clinical studies are available for this topic. According to the results of these studies, high fructose consumption is not a certain risk for cancer; levels at the recommended consumption are reported not to be a risk of chronic disease. It is recommended not to consume higher amounts of fructose than reliable levels to protect from chronic disease and to reduce the risk of cancer.

**Keywords:** Fructose, High-Fructose Corn Syrup, Cancer

## Giriş

## Fruktoz Tüketimi ve Kaynakları

Fruktoz, çoğu meyvenin bileşiminde bulunan ve batı tarzı diyetlerde yüksek tüketimi olan doğal bir şekerdir. Eşit miktardaki glikoz ya da sükroza göre daha tatlı ve çoğunlukla şekerli besinlerde ve içeceklerde kullanılan bir şekerdir (Riskalka, 2010).

Amerikalıların, günlük enerji alımının %10'undan fazlasının (57.4 g/gün) fruktoz kaynaklı olduğu belirlenmiştir. En yüksek tüketimin, 12-18 yaş grubunda olmak üzere günlük 72.8 g olduğu bildirilmiştir. Fruktoz kaynağı olarak en çok tüketilen grupların şekerli-tatlandırılmış içecekler olduğu, ardından tahıl grubu ve meyve sularının geldiği belirtilmektedir (Vos ve ark., 2008).

Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı (USDA) verilerine göre, 1910-1985 arası ortalama günlük diyetle enerji alımının değişmediği; 1985-2000 yılları arasında ortalama 300 kkal artışın; 1999-2000 yılları arasında kadınlarda günlük ortalama artışın 355 kkal; erkeklerde de 179 kkal olduğu gösterilmiştir. Günlük enerjinin büyük bölümünü karşılayan karbonhidratlar, 1976-1980 yılları arasında erkek ve kadınlarda sırasıyla 1039 ve 700 kkal iken 1999-2000'lerde 1283 ve 969 kkal/ye yükselmiştir. Bu artışın %80'ini şekerli içeceklerden gelen enerji oluşturmaktadır

(Liu ve Heaney, 2011). Fruktozun, yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMŞ) ya da sükroz şeklinde özellikle karbonatlı içeceklerin içerisinde tatlandırıcı olarak tüketiminin son 30 yılda belirgin artış gösterdiği bildirilmektedir (Madero, Perez-Pozo, Jalal, Johnson, Sánchez-Lozada, 2011; Johnson ve ark., 2007; Kizhner ve Werman, 2002). Yüksek fruktozlu mısır şurubu, mısır nişastasından enzimatik hidroliz ile üretilen, sükroza alternatif sıvı bir tatlandırıcıdır. Özellikle sanayi gelişimiyle birlikte son 30 yılda kullanımı giderek artmıştır. ABD'de son 35 yılda fruktozdan zengin mısır şurubu tüketimi kişi başına yılda 0.3 g'dan 33 kg'a kadar yükselmiştir (Gao ve ark., 2007). Tüketiminin hızlı artış göstermesinin sebepleri arasında, daha tatlı tadı vermesi, renk, tat geliştirme ve nemlendirme özelliğinde olması, donma noktasına düşebilmesi, osmotik kararlılığı, pek çok ürün ile kolayca karışabilmesi, yiyeceklere ve meşrubatlara uygulanan hem fiziksel hem fonksiyonel özelliklere katkı sağlaması, glikoz ile aynı enerji yüküne sahip olması, glikoz gibi doyma ve tokluk hissi oluşturmaması (ikinci acıkma hissini öne çeker, daha çok tüketilir), raf ömrünün uzun olması, maliyetinin düşük olması, sükrozdan daha güçlü bir tatlandırıcı olması (sükroz 100 birim, fruktoz 173 birim, glikoz 74 birim tatlılığa sahip) gibi özellikler belirtilmektedir (Bray, Nielsen, Popkin, 2004).

Son yıllarda hızla artan fruktoz tüketiminin çeşitli kronik hastalıklar ve sağlık problemleriyle ilgili olduğu düşünülmektedir (Sanchez-Lozada ve ark., 2007). Bu derlemenin amacı, bahsedilen kronik hastalıklar içerisinde yer alan 'kanser' ve 'yüksek fruktoz tüketimi' arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

### Fruktoz Metabolizması

Fruktoz metabolizması karaciğerde gerçekleşmektedir. İnce bağırsakta absorbe edildikten sonra karaciğere taşınan fruktoz, burada fruktokinaz enzimi tarafından fosforilasyona uğrayarak fruktoz-1-fosfata dönüşmektedir. Daha sonra, fruktoz-1-fosfat aldolaz B tarafından gliseraldehit ve dihidroksiasetonfosfata ayrılmakta ve bu iki molekül de gliseraldehit-3-fosfata dönüşebilmektedir. Glikokinaz tarafından glikozun fosforilasyonu karaciğerdeki glikoz metabolizmasında oran belirleyici birinci adım, fosofruktokinaz aşaması ise ikinci adımdır (Bizeau ve Pagliasotti, 2005). Fruktozdan fruktoz-1-fosfatın oluşum basamağı, hız kısıtlayıcı fosofruktokinaz enziminden bağımsızdır. Böylece, fruktoz fosofruktokinaz üretimini inhibe etmek için sitrat ve ATP'den gelen engelleyici sinyallerin olduğu kontrol noktasını pas geçmektedir. Bu farklı metabolizma, glikoza göre daha hızlı bir şekilde, fruktozu karaciğerde lipogenez için gliserol-3-fosfat ve asetil-CoA kaynağı haline getirmektedir (Emad, 2009). Böylece aşırı fruktoz, olumsuz sağlık etkileri olan, karaciğerde lipogenez için hazır bir karbon kaynağı oluşturmaktadır. Vücuda alınan glikoza az miktar fruktoz eklenmesi insanlarda karaciğerde glikojen sentezini artırmakta ve Tip 2 diyabetli kişilerde glisemik yanıtı azaltmaktadır. Hücre içine glikoz girişi insülin bağımlı GLUT-4 transport sistemi ile gerçekleşmektedir. Oysa fruktozun hücreye girişi bağımsız bir GLUT-5 insülin aracılığı ile gerçekleşmektedir (Parker, Salas, Nwosu, 2010).

### Yüksek Fruktoz Tüketimi ve Kronik Hastalıklar

Modern dünyada hızla artan çocukluk ve gençlik dönemi kronik hastalıklarında, kullanımı yaygın olan ve giderek artan mısır kaynaklı fruktozla yapılan yiyecek içecek tüketimi önemli rol oynamaktadır (Malik, Schulze, Hu, 2006; Korkmaz, 2008; Tam ve ark., 2006; Moreno ve Rodriges, 2007; Ochoa, Moreno-Aliaga, Martinez-Gonzalez, Martinez, Marti, 2007). Son dönemlerde ve çağdaş Amerika'nın sağlık sorunlarının çoğunun temelinde yatan temel sebebin yüksek fruktoz tüketimine bağlı olduğu iddia edilmektedir (White, 2013). Yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda yüksek fruktozlu besinlerin özellikle fiziksel hareketsizlik ve tüketim fazlalığı ile birlikte, kronik hastalıkların (hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom, böbrek hastalığı, böbrek taşı) gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Bu üçlünün temelindeki sorunun ise fruktoz olabileceği özellikle belirtilmiştir (Sanchez-Lozada ve ark., 2007). Buna göre; güvenli alım düzeylerinde fruktoz tüketimi güvenilir; aşırı tüketim durumunda ise olumsuz metabolik etkilerinin olabileceği belirtilmiştir. Günlük  $\leq 100$  g fruktoz alımının obezite oluşumuna doğrudan etkisinin olduğunu gösteren bilimsel kanıt bulunmamaktadır. Günlük eklenen  $\leq 50$  g ya da diyet enerjinin %10'unu karşılayan fruktoz tüketiminin, glikoz ve lipit regülasyonuna zararlı etkisi bulunmadığı bildirilmektedir (Rizkalla, 2010).

### Fruktoz Tüketimi ve Kanser İlişkisi

Amerika Diyet Rehberi 2010 yılı raporlarında, diyetle ilgili 5 kronik hastalığın varlığından söz edilmiştir. Bu hastalıkların

en önemlilerinden birisi popülasyonun %41'inde görülen kanser hastalığıdır (White, 2013).

Kansere en fazla genotipik etmenlerin sebep olduğu bilinse de değişkenlik gösteren fenotipik faktörler de sebep olabilmektedir. Küreselleşen dünyada beslenme alışkanlıkları değişmekte; özellikle doymuş yağlardan zengin yüksek yağ içerikli ve yüksek şekerli besin ve içeceklerin tüketimine doğru hızlı bir eğilim olduğu bildirilmektedir. Bu tarz beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı ile kansere yakalanma sıklığı artabilmektedir (Liu ve Heaney, 2011).

Kanserde fruktoz aracılı etki mekanizmasının muhtemelen çoklu bir sisteme dayanmakta olduğu ve fruktozun tek başına kansere sebep olmasının mümkün olmadığı belirtilmiştir. Yüksek fruktozun bahsedilen metabolik etkilerinden olan hiperinsülinemi ve insülin direnci bazı kanser türlerinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. İnsülin düzeyinin artması vücutta inflamatuvar ajan artışını tetikleyerek tümör büyümesini desteklemektedir. Yüksek fruktoz tüketimi, kanseri çeşitli metabolik yollarla tetikleyebilmektedir. Kansere hücreleri, glikoz olmadığında bile, fruktoz içeren ortamlarda glikoz varlığı ile eşdeğer hızlarda büyümeye devam etmekte ve bazı kanser türlerinin ilerlemesinde alternatif bir substrat rolü üstlenmektedir (Liu ve Heaney, 2011). Fruktoz pürinden bağımsız transketolaz sentezini arttırmaktadır. Pentoz fosfat yolu, glikoz-6 fosfat dehidrogenaz (G6PHD) enzimi ile regüle edilen oksidatif ve aynı zamanda transketolaz enzimi ile regüle edilen non-oksidatif bir yoldur. Fruktozu mağruz bırakılan ratlarda artan transketolaz enzimi ile karsinogen bir öge olan nitrozomorfolin (NNM) oranı yükselmektedir (Enzmann ve ark., 1990).

Fruktoz reaktif oksijen türlerini arttırmaktadır. Normal hücrel aktivite sonucunda açığa çıkan oksidatifler, hidrojen peroksit, süperoksitler, hidroksit radikallerdir. Yüksek konsantrasyonlu reaktif oksijen türleri, tümör gelişimini desteklemekte ve karsinogen etki göstermektedir. Oksidatif reaktifleri, vücudun antioksidan sistemleri ile uzaklaştırılır. Yapılan çalışmalarda yüksek fruktoz alımının reaktif oksijen türlerini diğer şeker türlerinden daha fazla üretilmesine sebep olduğunu ortaya koymaktadır (Mattioli, Holloway, Thomas, Wood, 2010; Ghanim ve ark., 2007; Cavarape ve ark., 2001). Reaktif oksijen türleri (ROS) üreten enzimlerin reseptör sayısındaki artış ve antioksidan enzimlerin inhibisyonu olarak açıklanmaktadır. Fruktoz ve fosfat metabolitleri, glikoz ve glikozun fosfat metabolitlerinden daha hızlı DNA modifikasyonuna uğramaktadır; bu sebeple DNA hasarını arttırmaktadır (Levi ve Werman, 2003).

Fruktozun, tümör anjiyogenezini uyarak, proliferasyonu arttırdığı ve kötü huylu hücrelere karşı savaşan immün takip ajanlarını inhibe ederek kanserojen etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu etkilerin bazılarını sitokinler aracılık etmektedir, bu durum hasarlı dokularda inflamatuvar bağırsak hastalığında olduğu gibi kanser gelişimini tetikleyebilmektedir. Ayrıca fruktoz, interferon gama (IFN- $\gamma$ ), interlökin-1b (IL-1b), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve interlökin-2 (IL-2) salınımını artırmaktadır; leptin ve beyaz adipoz doku artışına da sebep olmaktadır (Togashi ve ark., 2000; Wang ve ark., 2001).

**“Yüksek fruktoz ve YFMŞ tüketimi, inflamatuvar salınımını indükleyerek kanser oluşumunu tetikleyebilmektedir.”**

Glikojen sentezinde fruktozun glikozdan daha iyi bir substrat olduğu ve glikojen yenilenmesinde trigliserit oluşumu üzerinde önceliğe sahip olduğu bilinmektedir. Karaciğerdeki glikojen yenilediği zaman, fruktoz metabolizmasındaki ara ürünler doğrudan trigliserit sentezine yönlendirilir ve trigliserit üretimi artar. Trigliserit artması obeziteyi tetiklemekte, obeziteye bağlı kanserojen mekanizmaların aktivasyonu hızlanmaktadır (Parniak ve Kalant, 1988).

Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması (NHANES-II) kapsamında 1989-1998 yılları arasında 47355 katılımcıya uygulanan retrospektif kohort çalışmada adölesan dönemde diyet tüketimi ve yetişkin çağda meme kanseri riski arasındaki ilişki incelenmiştir. Lise dönemleri boyunca besin tüketim alışkanlıklarına yönelik 131 soruluk besin tüketim sıklık anketi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda adölesan çağda tüketilen karbonhidrat ve fruktoz alımıyla meme kanseri arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (Frazier, Li, Cho, Willett, Colditz, 2004).

1993-1997 yılları arasında Danimarka’da yapılan kohort çalışmada diyetle karbonhidrat alımı ve postmenopozal kadınlarda östrojene bağımlı ve bağımsız meme kanseri riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonucunda 634 kadında meme kanseri vakası gözlenmiştir. İstatistiksel analizler yapıldıktan sonra fruktoz alımı ile östrojen bağımlı ya da bağımsız meme kanseri görülme riski arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (Nielsen, Olsen, Christensen, Overvad, Tjønneland, 2015). Östrojen seviyesi, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve serbest insülin artışına sebep olan fruktoz alımı ile Meksikalı kadınlarda meme kanseri gelişme riskini inceleyen bir vaka-kontrol çalışmasında da besin tüketim anketi ve kanser risk faktörleri belirlenmiştir. Dört yüz yetmiş beş vaka, 1391 kontrol grubunun katıldığı çalışma sonucuna göre karbonhidrat alımı ile meme kanseri arasında pozitif ilişki gözlenmiştir ( $p < .0001$ ). Karbonhidrat türleri arasında ise en güçlü ilişki fruktoz ve sükröz arasında gözlenmiştir.

Diyetle fruktoz alımı ve kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka prospektif kohort çalışmada, 1980-1998 yılları arasında çalışmaya katılan 121700 kadın arasından 4092’sinde meme kanseri tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel incelemeler sonucunda postmenopozal ya da premenopozal kadınlarda fruktoz alımı ile meme kanseri arasında bir ilişki bulunamamıştır (Holmes ve ark., 2004).

Meksika’da yapılan 1995-1997 yılları arasında gerçekleştirilen bir vaka-kontrol çalışmasında, besin tüketim sıklığı anketi uygulandıktan sonra over kanserli hastalarda kontrol grubuna göre besin alımı ve diyetle fruktoz alımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Salazar-Martinez, Lazcano-Ponce, Lira-Lira, Escudero-De los Rios, Hernandez-Avila, 2002).

Aune ve ark.’nın (2012), yaptığı prospektif kohort çalışmalarından oluşan meta-analiz çalışmasında, diyetle fruktoz alımı ve pankreas kanseri arasındaki risk incelenmiştir. Fruktoz alımına yönelik yapılan 7 kohort

çalışma sonucuna göre, fruktoz alımı ile artmış pankreas kanser riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Aune ve ark., 2012).

Glisemik yük, glisemik indeks, karbonhidratlar ile pankreas kanseri arasındaki riski inceleyen 482362 bireyin katıldığı prospektif kohort çalışmada 1995-2003 yılları arasında ilk yıl hariç 1,151 bireye pankreas kanseri tanısı koyulmuştur. Alınan besin tüketim sıklıkları ve yapılan istatistiksel analizler sonucunda pankreas kanser riski ile toplam karbonhidrat tüketimi arasında anlamlı ilişki saptanmazken; fruktoz alımı ile pankreas kanser riski arasında çok güçlü bir ilişki saptanmıştır (Jiao ve ark., 2009).

Diyetle şeker alımı ve pankreas kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka prospektif kohort çalışma sonucunda, fruktoz alımı ile pankreas kanser riski arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca BKM  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olan ve düşük fiziksel aktiviteli bireylerde risk yüzdesinin arttığı belirtilmiştir (Michaus ve ark., 2002).

Geniş bir popülasyondan (162150) oluşan diğer bir kohort çalışmada pankreas kanser riski ile yüksek fruktoz alımı arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre sekiz yıl takip boyunca toplam 434 pankreas kanser vakası saptanmış ve yüksek fruktoz alımı, artmış pankreas riski ile ilişkili bulunmuştur ( $p = .046$ ). Aynı zamanda obez ve düşük fiziksel aktiviteli bireylerde pankreas kanseri görülme riskinin arttığı saptanmıştır (Nöthlings, Murphy, Wilkens, Henderson, Kolonel, 2007).

Literatürde bu sonuçlara zıtlık gösteren çeşitli kohort çalışmaları da bulunmaktadır (Silvers ve ark., 2005; Patel ve ark., 2007; Meinhold ve ark., 2010). Pankreas kanser riski, karbonhidrat alımı, şeker tüketimi, glisemik yük ve glisemik indeks arasındaki ilişkinin incelendiği kohort çalışmada, 49613 Kanadalı kadında 16.5 yıl takip sırasında 112 pankreas kanser vakası gözlemlenmiştir. Çalışma sonucuna göre, diğer çalışmalardan farklı olarak fruktoz alımı ile pankreas kanser riski arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (Silvers ve ark., 2005).

Karbonhidrat alımı ile pankreas kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka prospektif kohort çalışmada, 124097 kişi arasında 9 yıl takip boyunca 401 kişiye pankreas kanser tanısı koyulmuştur. Bu çalışmanın sonucuna göre fruktoz alımı ile pankreas kanser riski arasında bir ilişki bulunamamışken, zayıf bir pozitif ilişkinin göz ardı edildiği açıklanmıştır (Patel ve ark., 2007).

Fruktoz alımının hepatokarsinogenez üzerine etkisini incelediği bir çalışmada, nitrozomorfolin kaynaklı hepatokarsinogenez görülen, 7 hafta boyunca fruktozla zenginleştirilmiş su ve istenildiği kadar besin; kontrol grubuna ise sadece su ve besin verilmiştir. Çalışma sonucunda hepatasellüler karsinoma oluşumu, fruktozla beslenen ratlarda kontrol grubuna göre %46 daha fazla görülmüştür. Bu durum, glikoz-6-fosfat ve glikoz-6 fosfat dehidrogenaz enzim aktivitesinin arttırarak glikojen depolanmasına atfedilmiştir (Enzmann, Ohlhauser, Dettler, Bannash, 1989).

Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, pankreas kanserli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun spektrofotometrik olarak dolaşımdaki fruktoz konsantrasyonları incelenmiştir. Sağlıklı bireylerin açlık serum fruktoz konsantrasyonları  $1.9 \pm 0.4$  mM iken fruktoz içeren içecek tüketimi sonrasında

16.3±1.2 mM bulunmuştur. Pankreas kanserli hastalarda serum açlık fruktoz düzeyi, kanser olmayan hastalara göre 5.7±2.5 mM daha yüksek bulunmuştur. Buna göre serum fruktoz konsantrasyon ölçümünün, rafine fruktoz alımı ile pankreas kanserini de kapsayan çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkiye dair fikir verebileceği tespit edilmiştir. (Hui ve ark., 2009).

1995-97 yılları arasında yapılan bir vaka-kontrol çalışması fruktoz alımı ile endometriyum kanser riski arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre diyetle fruktoz alımı ve endometriyum kanser riski arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (Salazar-Martinez ve ark., 2005).

Yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında akciğer kanseri ile şekerli besinler arasındaki ilişki incelenmiştir. Vaka grubu ile kontrol grubu arasında fruktoz tüketimi açısından anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=.08) (De Stefani, Deneo-Pellegrini, Mendilaharsu, Ronco, Carzoglio, 1998).

Yapılan prospektif kohort çalışmada, çay, kahve ve şekerli içecekler ile kolon kanseri riski arasındaki ilişki incelenmiştir. İncelenen 13 kohort çalışmaya toplam 731441 kişi katılmıştır. 6-20 yıl arası takip edilen bu kişilerden 5604 vakada kolon kanseri teşhis edilmiştir. Çalışma sonucuna göre şekerli alkolsüz içecek tüketimi ile kolon kanseri arasında çeşitli değişkenler üzerinde düzeltmeler yapılmasına rağmen anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Zhang ve ark., 2010).

Singapur'da şekerli alkolsüz içecekler ve pankreas kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen prospektif kohort çalışmada haftada ikiden fazla şekerli içecek tüketen bireylerde; tüketmeyenlere göre pankreas kanser riskinin arttığı saptanmış; düzenli şekerli içecek tüketiminin pankreas riskini arttırdığı belirtilmiştir (Mueller ve ark., 2010).

Genkinger ve ark.'nın (2012) toplanan 14 kohort çalışma sonucunun ortak fikri, şekerli içecek tüketimi ile pankreas riski arasında ılımlı bir ilişki söz konusudur. Çalışma sonucuna göre şekerli içecek tüketmeyenler ile günde ≥250 g/gün şekerli içecek tüketen kişiler kıyaslandığında hem kadın hem erkeklerde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sadece günlük 375 g/gün ve üzerinde karbonatlı içecek tüketen erkeklerde; tüketmeyenlere kıyasla pankreas kanser riskinin %56 daha fazla olduğu bulunmuştur (Genkinger ve ark., 2012).

Şekerli besin tüketimi (YFMŞ dahil) ile pankreas kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen prospektif bir çalışmada, gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra yüksek düzeyde eklenmiş şeker ve şekerli soft içecek tüketen bireylerde; düşük düzeyde tüketenlere oranla pankreas kanser riskinin 1.5-1.9 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Larsson, Bergkvist, Wolk, 2006). Schernhammer ve ark.'nın (2005) yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma sonucuna göre; kadınlarda, haftada >3 kez şekerli içecek tüketenlerin, tüketmeyenlere oranla pankreas kanser riski anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (Schernhammer ve ark., 2005).

Yapılan bir başka vaka-kontrol çalışmasında, çok şekerli besin ve içecek tüketiminin endotelial over kanser riski ile ilişkisini inceleyen çalışma sonucuna göre şekerli besin ve içecek tüketimi ile endotelial over kanser riski arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=.870) (King ve ark., 2013).

Bu çalışmanın aksine, eklenmiş şeker tüketimi ve pankreas kanser riskine yönelik yapılan vaka-kontrol çalışmasında eklenmiş şeker tüketimi fazla olan bireylerde, tüketmeyenlere göre pankreas kanser riskinin kadınlarda 3.7 kat; erkeklerde ise 1.3 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (Lyon, Slattery, Mahoney, Robison, 1993).

Postmenopozal kadınlarda şekerli içecek tüketimi ve östrojene bağımlı tip 1 ve östrojen bağımsız tip 2 endometriyal kanser riski arasındaki ilişkiyi araştırılan bir kohort çalışmanın sonucuna göre, artmış şekerli içecek tüketimi ile paralel olarak tip 1 endometriyal kanser riskinin de arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak yüksek şekerli içecek tüketimi ve tip 2 endometriyal kanser riski arasında ilişki bulunamamıştır. Çalışma sonucunda, sadece yüksek fruktozlu mısır şurubu ile kanser riski arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu durum, besin tüketim sıklığı alınan ankette YFMŞ'nin eksik belirtilmesi ve YFMŞ tüketim kaydının doğru olarak alınmamasına atfedilmiştir (Inoue-Choi, Robien, Mariani, Cerhan, Anderson, 2013).

### Sonuç ve Öneriler

Gelişmiş ülkelerde fruktozdan zengin içecek tüketimine kısıtlamalar getirilmesi; fruktoz ile yüksek fruktozlu mısır şurubu ve şekerli içeceklerin insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri olduğunu ortaya koyan araştırmaların ciddiye alındığının bir göstergesidir. Buna rağmen, fruktozun mevcut ortalama beslenme alışkanlıklarıyla tutarlı olarak tüketildiğinde, tek başına metabolik hastalıklara sebep olduğuna dair yeterli kanıtın mevcut olmadığı düşünülmektedir.

Yüksek fruktoz alımı, insülin direncini arttırmakta, bozulmuş glikoz tolerasyonuna neden olmakta, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ve hipertansiyona yol açarak kronik hastalık gelişimini tetiklemektedir. Yapılan klinik çalışmalar, yüksek fruktoz tüketiminin hiperinsülinemi dolayısıyla, IGF-1 sekresyonunu arttırarak ve inflamatuvar salınımına sebep olarak kanser oluşumuna ve gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Ancak fruktoz tüketimi ile çeşitli kanser riskleri arasındaki ilişkiyi inceleyen, uzun dönemli çok sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.

Aynı şekilde yüksek fruktozlu mısır şurubunun sağlık üzerine etkisini belirlemek üzere insanlar ve ratlar üzerinde yapılan araştırmalarda, kısa vadeli sürelerde YFMŞ tüketiminin genellikle sükrözden farklı sonuçlara sebep olmadığı bildirilirken uzun süreli tüketiminin sağlık riskleri bakımından daha fazla kanıt ve araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, kronik hastalıkların oluşumunda koruyuculuk adına, gıda sektöründe fruktoz tüketimi kontrol edilmeli, aşırı şekerli içecek tüketiminin sınırlandırılması ve riskli gruplarda fruktoz alımının kısıtlanması konusunda önlemler gündeme getirilmelidir.

### Alana Katkı

Yüksek fruktozlu mısır şurubunun sağlığa etkileri ve kabul edilirlir kullanım düzeyinin belirlenmesi ve kanserle ilişkisinin saptanmasına yardımcı olmaktadır.

### Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/ayni yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.



## Kaynaklar

- Aune, D., Chan, D.S., Vieira, A.R., et al. (2012). Dietary fructose, carbohydrates, glycemic indices and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Annals of Oncology*, 23 (10): 2536-46.
- Bizeau, M.E., Pagliassotti, M.J. (2005). Hepatic adaptations to sucrose and fructose. *Metabolism Clinical and Experimental*, 54: 1189–1201.
- Bray, G.A., Nielsen, S.J., Popkin, B.M. (2004). Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79: 537-543.
- Cavarape, A., Feletto, F., Mercuri, F., et al. (2001). High-fructose diet decreases catalase mRNA levels in rat tissues. *Journal of Endocrinological Investigation*, 24: 838-45.
- De Stefani, E., Deneo-Pellegrini, H., Mendilaharsu, M., et al. (1998). Dietary sugar and lung cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutrition and Cancer*, 31(Suppl 2): 132-7.
- Emad, Z. (2009). The relationship between fructose consumption and risk of obesity in two aboriginal populations. *Université de Montréal Faculté des Études Supérieures*. Montreal, Canada.
- Enzmann, H., Dettler, T., Ohlhauser, D., et al. (1990). Dietary fructose enhances the development of atypical acinar cell nodules in the pancreas of rats pretreated with N-nitrosomorpholine. *Arch Geschwulstforsch*, 60: 283-7.
- Enzmann, H., Ohlhauser, D., Dettler, T., et al. (1989). Enhancement of hepatocarcinogenesis in rats by dietary fructos. *Carcinogenesis*, 10(Suppl 7): 1247-1252.
- Frazier, A.L., Li, L., Cho, E., et al. (2004). Adolescent diet and risk of breast cancer. *Cancer Causes and Control*, 15: 73–82.
- Gao, X., Qi, L., Qiao, N., et al. (2007). Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women. *Hypertension*, 50: 306-12.
- Genkinger, J.M., Li, R., Spiegelman, D., et al. (2012). Coffee, tea, and sugar-sweetened carbonated soft drink intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 21 (2): 305-18.
- Ghanim, H., Mohanty, P., Pathak, R., et al. (2007). Orange juice or fructose intake does not induce oxidative and inflammatory response. *Diabetes Care*, 30: 1406-11.
- Holmes, M.D., Liu, S., Hankinson, S.E., et al. (2004). Dietary carbohydrates, fiber and breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology*, 159: 732–739.
- Hui, H., Huang, D., McArthur, D., et al. (2009). Direct spectrophotometric determination of serum fructose in pancreatic cancer patients. *Pancreas*, 38(Suppl 6): 706-12.
- Inoue-Choi, M., Robien, K., Mariani, A., et al. (2013). Sugar-sweetened beverage intake and the risk of type I and type II endometrial cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prev*, 22(Suppl 12): 2384-94.
- Jiao, L., Flood, A., Subar, A.F., et al. (2009). Glycemic index, carbohydrates, glycemic load, and the risk of pancreatic cancer in a prospective cohort study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 18 (4): 1144-51.
- Johnson, R.J., Segal, M.S., Sautin, Y., et al. (2007). Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86: 899-906.
- King, M.G., Olson, S.H., Paddock, L. et al. (2013). Sugary food and beverage consumption and epithelial ovarian cancer risk: a population-based case-control study. *BMC Cancer*, 13: 94.
- Kizhner, T., Werman, M.J. (2002). Long-term fructose intake: biochemical consequences and altered renal histology in the male rat. *Metabolism*, 51: 1538-47.
- Korkmaz, A. (2008). Fruktöz; Kronik Hastalıklar İçin Gizli Bir Tehdit. *Preventive Medicine Bulletin*, 7: 343-6.
- Larsson, S.C., Bergkvist, L., Wolk, A. (2006). Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am Journal Clinical Nutrition*, 84: 1171–6.
- Levi, B., Werman, M.J. (2003). Fructose and related phosphate derivatives impose DNA damage and apoptosis in L5178Y mouse lymphoma cells. *Journal Nutrition Biochemical*, 14: 49-60.
- Liu, H., Heaney, A.P. (2011). Refined fructose and cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 15(Suppl 9): 1049-59.
- Lyon, J.L., Slattery, M.L., Mahoney, A.W., et al. (1993). Dietary intake as a risk factor for cancer of the exocrine pancreas. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2: 513–8.
- Madero, M., Perez-Pozo, S.E., Jalal, D., et al. (2011). Dietary fructose and hypertension. *Current Hypertension Reports*, 13: 29-35.
- Malik, V.S., Schulze, M.B., Hu, F.B. (2006). Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition*, 84: 274-88.
- Mattioli, L.F., Holloway, N.B., Thomas, J.H., Wood, J.G. (2010). Fructose, but not dextrose, induces leukocyte adherence to the mesenteric venule of the rat by oxidative stress. *Pediatric Research*, 67: 352-6.
- Meinhold, C.L., Dodd, K.W., Jiao, L., et al. (2010). Available carbohydrates, glycemic load, and pancreatic cancer: is there a link?. *American Journal Epidemiology*, 171: 1174–1182.
- Michaud, D.S., Liu, S., Giovannucci, E., et al. (2002). Dietary Sugar, Glycemic Load, and Pancreatic Cancer Risk in a Prospective Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(Suppl 17): 1293-300.
- Moreno, L.A., Rodriguez, G. (2007). Dietary risk factors for development of childhood obesity. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 10: 336-41.
- Mueller, N.T., Odegaard, A., Anderson, K. (2010). Soft drink and juice consumption and risk of pancreatic cancer: the Singapore Chinese health study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 19(2): 447-55.
- Nielsen, T.G., Olsen, A., Christensen, J., et al. (2015). Dietary carbohydrate intake is not associated with the breast cancer incidence rate ratio in postmenopausal Danish women. *Journal of Nutrition*, 135(1): 124-8.
- Nöthlings, U., Murphy, S.P., Wilkens, L.R., et al. (2007). Dietary glycemic load, added sugars, and carbohydrates as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86: 1495–501.
- Ochoa, M.C., Moreno-Aliaga, M.J., Martinez-Gonzalez, M.A., et al. (2007). Predictor factors for childhood obesity in a Spanish case-control study. *Nutrition*, 23: 379-84.
- Parker, K., Salas, M., Nwosu, V.C. (2010). High fructose corn syrup: Production, uses and public health concerns. *Biotechnology and Molecular Biology Review*, 5(5): 71 – 78.
- Parniak, M.A., Kalant, N. (1988). "Enhancement of glycogen concentrations in primary cultures of rat hepatocytes exposed to glucose and fructose". *Biochemical Journal*, 251 (3): 795–802.
- Patel, A.V., McCullough, M.L., Pavluck, A.L., et al. (2007). Glycemic load, glycemic index, and carbohydrate intake in relation to pancreatic cancer risk in a large US cohort. *Cancer Causes Control*, 18(Suppl 3): 287-94.
- Rizkalla, S.W. (2010). Health implication of fructose consumption: A review of recent data. *Nutrition & Metabolism*, 7:82.
- Salazar-Martinez, E., Lazcano-Ponce, E.C., Lira-Lira, G.G., et al. (2002). Nutritional determinants of epithelial ovarian cancer risk: a case-control study in Mexico. *Oncology*, 63: 151–157.
- Salazar-Martinez, E., Lazcano-Ponce, E., Sanchez-Zamorano, L.M., et al. (2005). Dietary factors and endometrial cancer risk. Results of a case-control study in Mexico. *International Journal of Gynecological Cancer*, 15(5): 938-45.
- Sanchez-Lozada, L.G., Tapia, E., Jimenez, A., et al. (2007). Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 292: 423-9.
- Schernhammer, E.S., Hu, F.B., Giovannucci, E., et al. (2005). Sugar-sweetened soft drink consumption and risk of pancreatic cancer in two prospective cohorts. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14(9): 2098-105.
- Silvers, S.A., Rohan, T.E., Jain, M., et al. (2005). Glycemic index, glycemic load, and pancreatic cancer risk (Canada). *Cancer Causes and Control*, 16: 431–436.
- Tam, C.S., Garnett, S.P., Cowell, C.T., et al. (2006). Soft drink consumption and excess weight gain in Australian school students: results from the Nepean study. *International Journal of Obesity (Lond)* 30: 1091-3.
- Togashi, N., Ura, N., Higashiura, K., et al. (2000). The contribution of skeletal muscle tumor necrosis factor- $\alpha$  to insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats. *Journal of Hypertension* 18: 1605-10.

- Vos, M.B., Kimmons, J.E., Gillespie, C., et al. (2008). Dietary fructose consumption among us children and adults: the third national health and nutrition examination survey. *Medscape Journal of Medicine*; 10(Suppl 7):160.
- Wang, L., Higashiura, K., Togashi, N., et al (2001). Effects of the Chinese medicine Jiang-Tang-Ke-Li on insulin resistance in fructose-fed rats. *Hypertension Research*, 24: 303-9.
- White, J.S. (2013). Challenging the fructose hypothesis: new perspectives on fructose consumption and metabolism. *American Society for Nutrition-Advances in Nutrition*, 4: 246–256.
- Zhang, X., Albanes, D., Beeson, W.L., et al. (2010). Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar-sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 102 (11): 771–783.