

Diyetle Alınan Fruktozun Kronik Hastalıkların Gelişmesinde ve Prognozunda Etkisi Var mıdır?

Is There an Effect of Dietary Fructose on Development and Prognosis of Chronic Diseases?

Armağan Aytuğ Yürük , Reyhan Nergiz Ünal 



DOI: 10.26650/FNJN346677

ORCID IDs of the authors: A.A.Y. 0000-0002-9531-1615; R.N.Ü. 0000-0002-3143-7710

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Reyhan Nergiz Ünal,
Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 06100 Sıhhiye,
Ankara, Türkiye

E-posta/E-mail: mergiz@hacettepe.edu.tr
mergizunal@gmail.com

Geliş tarihi/Date of receipt: 26.10.2017
Kabul tarihi/Date of acceptance: 29.06.2018

Cite this article as: Yürük, A. A. ve Nergiz-Ünal, R. (2019). Is there an effect of dietary fructose on development and prognosis of chronic diseases? *FNJN Florence Nightingale Journal of Nursing*, 27(1), 63-78.
<https://doi.org/10.26650/FNJN346677>

©Copyright 2019 by İstanbul University-Cerrahpaşa Florence Nightingale Faculty of Nursing. Available on-line at <http://fnjn.istanbul.edu.tr>

ÖZ

Diyetteki fruktozun kaynakları bal, meyve ve sükrözün yanı sıra yüksek fruktozlu nişasta bazlı şeker ile tatlandırılmış çeşitli yiyecek ve içeceklerdir. Fruktoz; diyetle alınan toplam enerji miktarı ile lipogenezi artırarak obeziteye yol açabilmektedir. Alım dozu, süresi ve fruktozun kaynağına bağlı olarak, alınan fruktozun çoğu metabolize edilerek de novo lipit sentezine katılabilmektedir. Kan glikoz ve insülin seviyelerini etkileyerek insülin direnci oluşumu, non-alkolik karaciğer yağlanması ve böbrek hastalıkları riskini de arttırabilmektedir. Ayrıca yüksek fruktoz tüketimi organizmadaki inflamatuvar süreçleri başlatabilmektedir. Öte yandan tipik batı tarzı diyetle yüksek fruktozla birlikte yüksek yağlı veya tuzlu beslenme fruktozun kronik hastalıklar üzerindeki bu olası etkilerini arttırabilmektedir. Sonuç olarak klinik çalışmalarla tam olarak desteklenmemiş olsa da deneysel çalışmaların sonuçlarına göre yüksek miktarda fruktoz alımının kronik hastalık riskini arttırabileceği düşünülmektedir. Ayrıca tipik batı tarzı yüksek yağlı, şekerli ve tuzlu diyetle birlikte fazla miktarda fruktoz tüketiminin obezite, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların riskini arttırabileceği ve metabolik sendrom parametrelerini daha fazla kötüleştirebileceği unutulmamalıdır. Ancak sentetik fruktoz, yüksek miktarda alındığında bazı olumsuz metabolik etkilere neden olabileceği de kaynağı meyve ya da bal olan fruktozun yüksek miktarda tüketiminde bu olumsuz etkiler görülmemekte ya da tüketim miktarına bağlı olarak daha az oluşabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, fruktoz, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, obezite

ABSTRACT

Dietary sources of fructose are not only honey, fruit, sucrose, but also high fructose corn syrup in various foods and beverages. Total amount of daily fructose intake is rising by especially increasing use of high fructose corn syrup in the food industry. Fructose can lead to obesity by contributing to high-energy intake and lipogenesis in the body. Depending on the source of fructose, dose and duration, it was involved in de-novo lipid synthesis. Fructose may increase the risk of insulin resistance, non-alcoholic fatty liver and kidney diseases by affecting blood glucose and insulin levels. On the other hand, fructose may initiate inflammatory processes in the organism. In addition to these, fat or salt consisting typical western type diet with high fructose consumption, can increase the potential effect of fructose on chronic diseases. As a result, although it is not fully supported by clinical studies, it is thought that high amounts of fructose intake may increase the risk of chronic disease shown by experimental studies. Also it should be noted that beside high fructose, typical western-style high-fat and high-salt diet may increase the risk of chronic diseases such as obesity, cardiovascular diseases and worsen metabolic syndrome parameters. Furthermore, synthetic fructose, is able to cause some adverse metabolic effects when taken in large amounts; consumption of high amounts of fructose by fruit or honey these negative effects can be either not seen or less observed based on the amount.

Keywords: Diabetes, fructose, cancer, cardio-vascular diseases, obesity

EXTENDED ABSTRACT

Dietary sources of fructose are not only honey, fruits, sucrose, but also high fructose corn syrup in various foods and beverages. Total amount of daily fructose intake is rising by especially increasing use of high fructose corn syrup in the food industry. There are many studies associating fructose with chronic diseases while some studies reject this relationship. In general, depending on the source of fructose, dose and duration, it was involved in *de-novo* lipid synthesis. As most of the fructose can be metabolised, acetyl coenzyme A (CoA) synthesis and *de novo* lipogenesis increase as the increase in fructose intake (Stanhope et al., 2009). In animal studies, high fructose consumption stimulated the increase in hepatic FAS (Nunes et al., 2014) and ACC (Nunes et al., 2014; Wang et al., 2012) enzyme expressions by stimulating transcription factors such as SREBP-1c and chREBP and elevated levels of liver triglycerides by increasing lipogenesis (Leibowitz et al., 2013; Wang et al., 2012). Fructose can lead to obesity by contributing to high-energy intake and lipogenesis in the body. In general, large amounts of fructose increase energy intake by reducing the levels of leptin and lead to obesity. Also, leptin resistance due to increased plasma leptin levels can also be associated with obesity. Leptin sensitive neurons also affect peripheral signals during the regulation of fat oxidation and energy expenditure (Stanhope, 2012). This suggests that leptin levels or leptin resistance may lead to obesity by reducing energy expenditure. Fructose is also thought to induce obesity by stimulating adipose tissue growth (Zubiria et al., 2016). Also fructose may increase plasma glucose, insulin, non-esterified fatty acids and triglyceride levels leading increased risk of insulin resistance, diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. It is thought that the effect of fructose on the increase of blood pressure is independent from body weight because of too much fructose consumption may not increase body weight in the short term interventions (Klein and Kiat, 2015). The alterations on blood glucose and insulin levels related to fructose may be due to the increase in visceral and adipose tissue weight (Baena et al., 2017; Zubiria et al., 2016), induced endoplasmic reticulum stress (Wang et al., 2012) and altered insulin signaling caused by hyperuricemia. High fructose intake may cause kidney diseases by affecting uric acid, reactive oxygen species and electrolyte balance. Increased salt absorption, endothelial dysfunction, chronic stimulation of the sympathetic nervous system and increased plasma uric acid levels are the potential mechanisms of fructose induced increase of blood pressure (Klein and Kiat, 2015). It is thought that fructose may affect renal function through the mechanisms such as deterioration of electrolyte balance and decreased urinary pH and hyperuricemia (Ibraheem et al., 2014; Kaneko et al., 2017). Many studies suggest that fructose can increase the risk of cancer by affecting the development and proliferation of cancerous cells (Aune et al., 2012; Fan et al., 2017). It is thought that fructose consumption increases the proliferation of cancer cells by stimulating nucleic acid and nucleotide synthesis in the pentose phosphate pathway (Aune et al., 2012). On the other hand, fructose may initiate inflammatory processes. Fructose consumption may cause chronic diseases through oxidative stress mechanisms by activating markers of vascular dysfunction with acute phase proteins such as C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin 6 (IL-6) (Jameel, Phang, Wood, & Garg, 2014). In addition to these, fat or salt consisting typical western type diet with high fructose consumption, can increase the potential effect of fructose on chronic diseases (Cabral et al., 2014; Panasevich et al., 2017). As a result, although it is not fully supported by clinical studies, it is thought that high amounts of fructose intake may increase the risk of chronic disease shown by experimental studies. Also it should be noted that beside high fructose, typical western-style high-fat and high-salt diet may increase the risk of chronic diseases such as obesity, cardiovascular diseases and worsen metabolic syndrome parameters. Furthermore, synthetic fructose, is able to cause some adverse metabolic effects, when taken in large amounts. On the other hand, these negative effects can be either not seen or less observed with consumption of high amounts of fructose by fruit or honey (Madero et al., 2011).

GİRİŞ

Tatlı meyvelerde ve balda serbest halde bulunduğu için meyve şekeri olarak adlandırılan fruktozun molekül formülü $C_6H_{12}O_6$ 'dır. Tatlılık düzeyi en yüksek olan karbonhidrattır. Glikoz referans karbonhidrat olarak kabul edilip tatlılık derecesi 100 alındığında fruktozun tatlılık derecesi 173 olarak bulunmuştur. D ve L formları bulunan fruktoz doğada daha çok D formunda bulunur, sentetik formu L olarak adlandırılmaktadır ve suda kolay çözünür (Grembecka, 2015).

İnsanlar binlerce yıl boyunca diyetlerinde başlıca kaynağı olan taze meyvelerden sağlanan fruktozu ortalama 16-20 g/gün olacak şekilde tüketmişken, günümüzde alınan enerjinin yaklaşık %15-20'sinin kaynağı, işlenmiş hazır gıdalara eklenen yapay fruktozdur (yaklaşık 85-100 g/gün) (Drewnowski ve Bellisle, 2007). Diyetteki fruktoz kaynakları yalnızca doğal olarak alınan bal, meyve, sükroz değil ayrıca yüksek fruktozlu mısır şurubu ve bunlarla tatlandırılmış çeşitli alkolsüz içecekler ve tatlılardır. Özellikle şekerli içeceklerde ve tatlılarda sükroz yerine yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMS) kullanılması diyetle alınan fruktoz miktarını arttırmaktadır.

Dünyada birçok ülkenin fruktoz alımına yönelik önerileri henüz yer almazken, karbonhidrat ve şeker alımı için benzer öneriler bulunmaktadır. Türkiye günlük toplam enerjinin %5-10'unu aşmamasını önerirken (Hacettepe Üniversitesi, 2015), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) alınan günlük enerjinin ilave şekerlerden gelen oranının <%10 olmasını (European Food Safety Authority, 2010; WHO, 2015) önermektedir. Livesey ve Taylor (2008) yaptıkları meta analiz sonucunda, fruktoz tüketimini; 0-50 g/gün orta düzeyde tüketim, 50-100 g/gün yüksek tüketim, >100-150 g/gün

ise çok yüksek alım olarak sınıflandırmışlardır. Orta düzeyde tüketimin glisemi kontrolünde potansiyel yararları olduğu, ancak yüksek ve çok yüksek tüketimlerde ise disglisemi ve dislipidemi risklerinin ortaya çıktığı belirtilmiştir.

Bu derlemenin amacı yüksek miktarda fruktoz tüketiminin kronik hastalıklar ve inflamasyonla olası ilişkisini literatürde yer alan güncel deneysel ve epidemiyolojik yayınlar vasıtasıyla incelemektir. Ayrıca alınan fruktozun kaynağı, tipik batı tarzı diyetle birlikte fruktoz tüketiminin yarattığı olası değişiklikler kronik hastalıklar ve risk faktörleri çerçevesinde incelenecektir.

1. Fruktoz Metabolizması

Fruktoz vücuda birkaç farklı formda alınabilmektedir. Serbest monosakkarit olarak YFMS, meyve ve baldan alınmaktadır. Ayrıca bir disakkarit olan sükroz formunda alındığında sükrozun ince bağırsaklarda hidroliziyle oluşmaktadır (Grembecka, 2015). İncebağırsaklardan emilen fruktoz karaciğere taşınarak burada metabolize edilmektedir. Fruktoz metabolizması özet olarak; alınan fruktozun emiliminden sonra fruktoz 1-fosfata fosforile olarak yağ asitlerine dönüştürülmesi sürecidir. Fruktoz; glikolizin kontrol edildiği fosfofruktokinaz basamağını atlayıp metabolik yola sonraki basamaktan katıldığı için doza ve süreye bağlı olarak alınan fruktozun çoğu metabolize edilerek de novo lipit sentezine katılabilmektedir (Lippincoat, 2007).

Diyetle çeşitli formlarda alınan fruktoza ek olarak mannoz ve sorbitol, karaciğerde heksokinaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimleri yardımıyla fruktoza dönüştürülmektedir. Karaciğerde fruktoz metabolizmasının ilk basamağı, fruktozun fosforlanarak aktive edilmesidir. Bu fosforilasyonda heksokinaz ve fruktokinaz enzimleri görev almaktadır. Heksokinaz birçok hekzoza etki etmektedir ve fruktoza

ilgisi düşüktür. Bu nedenle fruktoz fosforilasyonundan büyük oranda fruktokinaz sorumludur (Lippincoat, 2007).

2. Fruktozun Kronik Hastalıklarla İlişkisi

Fruktoz fazla miktarda alındığında alım dozu ve süresine bağlı olarak obezite, tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer ve böbrek hastalıkları ile kanser oluşumuna zemin hazırlayabilmektedir. Ayrıca inflamasyonla ilişkili olarak bu kronik hastalıkların oluşumunu veya gidişatını etkileyebilmektedir. Fruktozun kronik hastalıklarla ilişkisinin incelendiği bazı meta analizlerin sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir.

a. Fruktoz ve Kardiyovasküler Hastalıklar

• Lipit profili

Alınan fruktozun büyük kısmı metabolize edilebildiği için diyetle alınan fruktoz miktarı arttıkça asetil koenzim A (CoA) sentezi ve *de novo* lipogeneze katılacak olan pruvat miktarı da artmaktadır (Stanhope ve ark., 2009). Hepatik *de novo* lipogenez karaciğerde malonil CoA üretimi yolunda yağ asit oksidasyonunu sınırlamakta, bu da yağ asitlerinin mitokondriye girişini azaltmaktadır. Böylece fruktozla tetiklenen *de novo* lipogenez hepatik lipitleri sadece endojen yağ asidi sağlayarak değil yağ asitlerinin intrahepatik kullanımını artırarak da desteklemektedir. Ayrıca fruktoz asetil CoA karboksilaz (ACC) ve yağ asit sentez (FAS) gibi *de novo* lipogenez enzimlerinin sentezini kontrol eden sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein 1c (SREBP-1c) ve karbonhidrat yanıt elementi bağlanma proteini (ChREBP) gibi transkripsiyon faktörlerini aktive edebilmektedir (Wang ve ark., 2012). Serbest yağ asitleri okside olmadığında hepatik lipit seviyelerindeki artışın çok düşük yoğunluklu

lipoprotein (VLDL) sentezi ve salınımındaki artma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Nunes ve ark., 2014).

Yapılan hayvan çalışmalarında yüksek miktarda fruktoz tüketiminin plazma ve karaciğer trigliserit düzeylerini (Dupas ve ark., 2017; Leibowitz, Rehman, Paradis ve Schiffrin, 2013; Zubiria ve ark., 2016), total kolesterol ve LDL düzeylerini (Hu, Wang, Li, Zhang ve Kong, 2009; Ibraheem ve ark., 2014), hepatik FAS (Nunes ve ark., 2014) ve ACC (Nunes ve ark., 2014; Wang ve ark., 2012) enzim ekspresyonlarını arttırdığı gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarının incelendiği bir meta analizde fruktoz tüketimi ile serum trigliserit düzeyi artışının ilişkili olduğu bildirilmiştir (Toop ve Gentili, 2016). Öte yandan insanlarla yapılan bazı çalışmalarda YFMŞ ya da fruktoz alımının total kolesterol, trigliserit (Gallagher, Keogh, Pedersen ve Clifton, 2016), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve apoprotein B düzeylerinde sükröz içeren kontrol grubuna göre farklılık oluşturmadığı yayınlanmıştır (Lowndes ve ark., 2014). Obez bireylerde yapılan başka bir çalışmada 12 hafta boyunca günlük 75 g fruktoz içeren içecek tüketiminin postprandiyal serum trigliserit düzeylerini anlamlı olarak arttırdığı yayınlanmıştır (Matikainen ve ark., 2017). Bir meta analizde fruktozun 50 g/gün altında tüketiminin; postprandiyal trigliseritleri arttırmadığı, 100 g/gün altında tüketiminin; vücut ağırlığını ve açlık trigliserit düzeylerini değiştirmediği, 100 g/gün üzerinde alındığında; açlık trigliseritleri üzerine etkilerinin kontrol grubuna ve doza göre değiştiği yayınlanmıştır (Livesey ve Taylor, 2008). Daha güncel bir meta analizde fruktoz alımının izokalorik çalışmalarda LDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), apo B ve trigliserit düzeylerine etki etmediği ancak hiperkalorik çalışmalarda trigliserit ve apoprotein B düzeylerini arttırıcı etki gösterdiği yayınlanmıştır (Chiavaroli ve ark., 2015).

Tablo 1. Konuyla ilgili yayınlanmış güncel meta analizler ve sonuçları

Yazar, yıl	Örneklem sayısı	Örneklem özellikleri	Sonuç
Evans, 2017	47	Prediyabetik ve tip 1-2 diyabetik bireyler	Öğün sonrası kan glikoz ve insülin pik düzeyinde azalma vardır, öğün sonrası kan trigliserit düzeylerinde anlamlı yükselme yoktur
Ter-Horst, 2016	29	Diyabetik olmayan, normal, fazla kilolu veya obez bireyler	İzokalorik çalışmalarda açlık plazma insülin konsantrasyonu, HOMA-IR değerlerinde fark yoktur, hiperkalorik çalışmalarda açlık plazma insülini ve hepatik insülin direncinde artma var ancak HOMA-IR farklı değildir
Chiavaroli, 2015	59	Sağlıklı veya diyabeti, hiperlipidemisi veya insülin direnci olan bireyler	Hiperkalorik çalışmalarda fruktoz lipit metabolizmasına etki ederken izokalorik çalışmalarda anlamlı etkisi yoktur
Chung, 2014	27	Sağlıklı veya NAFLD erişkin ve çocuklar	Hiperkalorik çalışmalarda karaciğer yağ miktarı ve AST düzeyinde artma vardır, glikoz ve fruktoz alımı karaciğer yağlanması ve enzimleri üzerinde benzer etkiler göstermektedir
Chiu, 2014	13	Sağlıklı erişkin bireyler	İzokalorik çalışmalarda fruktozun etkisi yoktur, hiperkalorik çalışmalarda intrahepatoselüler yağ ve ALT düzeylerinde artma vardır
Cozma, 2012	18	>7 gün fruktoz alan diyabetik bireyler	İzokalorik çalışmalarda fruktoz kandaki insülin düzeyini değiştirmeden glisemik kontrolde iyileşme sağlamaktadır
Wang, 2012	21	>7 gün fruktoz alan diyabetik ve diyabetik olmayan bireyler	İzokalorik çalışmalarda serum ürik asit düzeyi değişmemektedir, hiperkalorik çalışmalarda sadece diyabetik olmayan bireylerde ürik asit düzeyleri arttırmaktadır
Sievenpiper, 2012	41	>7 gün fruktoz alan erişkin bireyler	İzokalorik çalışmalarda fruktoz vücut ağırlığını değiştirmemektedir, hiperkalorik çalışmalarda artma vardır
Toop, 2016	26	>3 hafta fruktoz alan adölesan/ erişkin erkek sıçan	Vücut ağırlığında, sistolik kan basıncı, kan glikozu, insülin ve trigliserit düzeylerinde artma vardır

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; HOMA-IR: insülin direncinin homeostatik değerlendirilmesi; NAFLD: alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

• Kan basıncı

Fruktozun kan basıncı artışı üzerindeki etkisine dayanılarak deney hayvanlarında hipertansiyon modeli oluşturulmasında yüksek fruktozlu diyet kullanılmaktadır. Bu etkinin birkaç farklı mekanizmayla gerçekleştiği düşünülmektedir. Fazla miktarda fruktoz tüketiminin kısa dönemde vücut ağırlığını etkilememesi; fruktozun kan basıncı artışına etkisinin vücut ağırlığından bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Fruktozun kan basıncını arttırması; artan tuz emilimi, endotel disfonksiyon, sempatik sinir sisteminin kronik olarak uyanılması ve plazma

ürük asit düzeyi artışı gibi mekanizmalarla olabilmektedir (Klein ve Kiat, 2015). Bu konuda yapılmış olan bir çalışmada 12 hafta süresince %60 (enerji) fruktoz tüketiminin glikoz taşıyıcı protein (GLUT 5) taşıyıcısıyla ilişkili olarak ince bağırsaklardan sodyum ve klor emilimini arttırdığı, yaklaşık ikinci haftadan itibaren böbrekte renin ekspresyonunu %50 oranında azalttığı ve fruktoz tüketen grupta kan basıncının nişasta tüketenlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Singh ve ark., 2008). Sonuç olarak yüksek fruktoza maruziyet, sodyum ve klorun incebağırsaklardan emilimini arttırarak ve idrarla atımını azaltarak hipertansiyona yol açabilmektedir.

Yapılan bir çalışmada iki hafta boyunca 200 g/gün fruktoz tüketiminin ambulatuar sistolik ve diastolik kan basıncını anlamlı şekilde arttırdığı rapor edilmiştir (Perez-Pozo ve ark., 2010). Genel olarak toplam enerjinin %60'ı kadar fruktoz alımının kan basıncını yükseltebileceği bildirilmiştir. Öte yandan fruktozun kronik tüketiminin etkilerinin incelendiği bir çalışmada 33 hafta boyunca toplam enerjinin %20'si kadar fruktoz verilen sıçanların sistolik kan basıncında anlamlı artışlar olduğu yayınlanmıştır (Glushakova ve ark., 2008). Hayvan çalışmalarının incelendiği bir meta analizde fruktoz tüketimi ile sistolik kan basıncı arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ve 12 haftadan daha uzun süre fruktoz alan kemirgenlerde bu ilişkinin daha kısa süre fruktoz alanlardan çok daha kuvvetli olduğu bildirilmiştir (Toop ve Gentili, 2016). Buna bağlı olarak fruktozun kan basıncı üzerindeki etkisi incelenirken alınan fruktoz miktarının yanında maruz kalınan sürenin de etkili olduğu ve fruktozun kronik tüketiminin de kan basıncı üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceği dikkate alınmalıdır.

Fazla miktarda fruktoz tüketiminin etkisiyle dolaşımdaki insülin seviyelerinde artma ve buna bağlı olarak sempatik sinir sisteminde oluşan aşırı uyanılma, insülin direncini daha da kötüleştirebilmektedir. Fruktozla beslenen sıçanların kontrol grubuna göre daha yüksek adrenerejik aktiviteye sahip olduğu ve plazma norepinefrin düzeylerinin daha yüksek olduğu yayınlanmıştır (Tran, MacLeod ve McNeill, 2014). Aynı çalışmada norepinefrinle tetiklenen vazokonstriksiyon engellendiğinde sıçanlarda hipertansiyon oluşmadığı bildirilmiştir. Daha önceden yapılan diğer bir çalışmada norepinefrinin vazokonstriktör etkisinin yanında doz ve zamana bağlı olarak endotel hücrelerde apoptozisi tetikleyerek, reaktif oksijen türleri üretimini arttırarak ve nitrik oksit seviyelerini azaltarak hipertansiyona neden olabileceği yayınlanmıştır (Fu, Yin, Chi, Hwang

ve Hsu, 2006). Bu etkilere bağlı olarak insülin direncinin azaltılması kan basıncının da azaltılmasına katkı sağlayabilmektedir. İnsanlarla yapılan bir çalışmada aynı miktarda verilen glikozla karşılaştırıldığında 75 g fruktoz alımının üçüncü saatinde daha yüksek serum ürik asit, aldoz redüktaz, laktat dehidrojenaz düzeyleri ile sistolik kan basıncı artışı olduğunu ancak endotel nitrik oksit düzeyinin azaldığını bildirmiştir (Cai ve ark., 2017). Üç büyük prospektif kohort çalışmasının incelendiği bir meta analizde fruktoz alımıyla hipertansiyon riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Jayalath ve ark., 2014). Ancak aynı ekibin bir yıl sonra yayınladığı başka bir meta analizde 6 prospektif kohort incelenmiş ve eklenmiş şeker içeren içecek tüketiminin hipertansiyon riskini %12 arttırdığı yayınlanmıştır (Jayalath ve ark., 2015). Sonuç olarak, fruktoz tüketiminin plazma ürik asit düzeyinde artışa neden olduğu (Carran, White, Reynolds, Haszard ve Venn, 2016; Kaneko ve ark., 2017) ve yüksek plazma ürik asit düzeyinin hipertansiyon ve diğer karyovasküler hastalıkların riskini arttırdığı (Pagidipati ve ark., 2017) gösterilmiştir. Ancak fruktoz ve hipertansiyon riski arasında net bir bağlantı kurulabilmesi için mevcut çalışmalar yetersiz kalmaktadır.

b. Fruktoz ve Obezite

Genel olarak, fazla miktarda fruktoz dolaşımdaki leptin düzeylerini azaltmakta, böylece hem enerji alımını arttırarak obeziteye yol açabilmektedir. Leptine duyarlı nöronlar ayrıca yağ oksidasyonu ve enerji harcamasının düzenlenmesi sırasında periferel sinyalleri etkilemektedir (Stanhope, 2012). Bu durum leptin düzeylerinin azalmasının ya da leptin direncinin enerji harcamasını azaltarak da obeziteye yol açabileceğini göstermektedir. Öte yandan plazma leptin düzeylerinin artmasına bağlı olarak gelişen leptin direnci de

obeziteyle ilişkilendirilebilmektedir. Fruktozun ayrıca adipoz doku artışını uyararak obeziteye yol açtığı düşünülmektedir.

Yirmi bir hafta boyunca %20-25 (g/mL) fruktoz verilen sıçanlarda abdominal yağ doku ağırlığı artmıştır ancak vücut ağırlığında anlamlı bir değişiklik olmamıştır (Dupas ve ark., 2017). 8 hafta boyunca %10 (g/mL) fruktoz verilen sıçanlarda, plazma leptin düzeylerinin ve retroperitoneal yağ doku ağırlığının artarak abdominal obeziteye neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca fruktozun sıçanlarda retroperitoneal adipoz doku ağırlığı, adipozit büyüklüğünün ve adipozit öncülü hücreleri sayısının arttığı rapor edilmiştir (Zubiria ve ark., 2016). Besin alımı ile ilgili yapılan diğer bir çalışmada ise ad libitum olarak fruktoz içeren su verilen farelerde daha fazla ağırlık artışı ve adipozite görülmüştür (Rendeiro ve ark., 2015). Kemirgenlerle yapılan 26 çalışmanın incelendiği bir meta analizde fruktozun (yaklaşık olarak enerjinin %10'u) vücut ağırlığını artırıcı etki gösterdiği yayınlanmıştır (Toop ve Gentili, 2016).

İnsanlarla yapılan çalışmalara bakıldığında da benzer sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Üç hafta boyunca enerjinin %13'ü kadar fruktoz tüketen erkeklerde bel/kalça oranı artarken fruktoz/glikoz (50:50) ile tatlandırılmış içecek tüketenlerde değişme olmamıştır (Aeberli ve ark., 2011). İnsanlarda fruktoz tüketiminin glikoza göre daha az insülin ve leptin salınımına ve postprandiyal ghrelinin daha az baskılanmasına neden olarak daha fazla besin ve enerji alımına neden olabileceği düşünülmektedir (Tappy ve Le, 2010). Yapılan çalışmalarda normal veya fazla kilolu kadın ve erkeklerde kısa dönemde fruktozlu içecek tüketiminin leptini %20-30 oranında azalttığı yayınlanmıştır (Teff ve ark., 2009). Öte yandan bir meta analizde günlük 100 g altında fruktoz tüketiminin vücut ağırlığını etkilemediği yayınlanmıştır (Livesey ve Taylor, 2008).

Bazı hayvan ve insan çalışmalarında fruktoz tüketen grupların vücut ağırlığı kontrol

gruplarından farklı bulunmazken (Stanhope, 2012) diğer çalışmalarda ise kontrol grubuna göre vücut ağırlığında artma (Rendeiro ve ark., 2015) olduğu rapor edilmiştir. Çalışmalar arasındaki bu farklılıkların genel olarak fruktoz miktarı ve maruz kalma süresi gibi deneysel farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

c. Fruktoz, İnsülin Direnci ve Diabetes Mellitus

Fruktozun insülin direnci ve diyabetle ilişkisi; artan kan glikoz ve insülin düzeyleri, visceral ve adipoz doku ağırlığı artışı, oluşan endoplazmik retikulum stresi ve hiperürisemi durumunun insülin sinyalizasyonunda bozulmalara neden olarak insülin direncine yol açması gibi mekanizmalarla özetlenebilir. Fruktoz verilen sıçanlarda (%10 g/mL) plazma insülin ve glikoz düzeylerinin yükseldiği ve insülin sinyalizasyonunun bozulduğu yayınlanmıştır (Baena ve ark., 2017). Coate ve ark. (2013) fruktozun serin insülin reseptör substratı (IRS-1) aracılığı ile insülin sinyal yollarını etkileyerek hücrenin glikoz alımının baskılandığı, kan glikozunu yükselterek insülin salınımını arttırdığı ve böylece insülin direncine yol açtığını bildirilmiştir. Fruktoz lipogenezi artırarak adipoz doku miktarı ve visceral yağ oranını yükseltmektedir (Zubiria ve ark., 2016). 21 hafta boyunca %20-25 (g/mL) fruktoz verilen sıçanlarda abdominal yağ doku ağırlığı ve açlık kan şekeri artmıştır. Hatta fruktoz maruziyetinin 2. haftasında açlık kan şekeri gruplar arasında farklı değilken, 3. haftadan itibaren fruktoz grubunda anlamlı olarak artmıştır, benzer şekilde fruktoz grubunda insülin direncinin homeostatik değerlendirmesi (HOMA-IR) sonuçları anlamlı olarak daha yüksektir (Dupas ve ark., 2017). Bu durum, etkinin ortaya çıkmasında fruktoz alım süresinin de rolü olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca artan reaktif oksijen türleri endoplazmik

retikulum stresine yol açmaktadır. %35 (enerji) fruktozla 2 hafta beslenen farelerde; karaciğerde glikoz intoleransı ve azalmış insülin sinyalizasyonu, artmış lipogenez ve endoplazmik retikulum stresi görülürken iskelet kasında bu etkiler oluşmamıştır. Bu durum fruktozla tetiklenen insülin direncinin endoplazmik retikulum stresi üzerinden gerçekleşebileceğini göstermektedir. mTOR aktivitesi ile ilişkili olarak insülinin ve aminoasitlerden bağımsız şekilde karaciğerde otofajinin baskılanmasına yol açtığı, bu baskılanmanın endoplazmik retikulum stres oluşumuna neden olabileceği rapor edilmiştir (Wang ve ark., 2012). Benzer şekilde Balakumar ve ark. da (2016) sıçanlarda fruktozun (%65, enerji) hem pankreas hem de karaciğerde endoplazmik retikulum stres belirteçlerini arttırarak insülin direnci ve diyabet oluşumunda yüksek yağlı diyet kadar olumsuz etkileri olduğunu bildirmiştir. Hayvan çalışmalarının incelendiği bir meta analizde fruktoz tüketimi ile serum glikoz ve insülin düzeyindeki artışın ilişkili olduğu bildirilmiştir (Toop ve Gentili, 2016).

Obez bireylerde yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca günlük 75 g fruktoz içeren içecek tüketiminin ağırlık kazanımına neden olduğu ancak oral glikoz tolerans testinde (OGTT) glikoz ve insülin cevabını değiştirmedeği yayınlanmıştır (Matikainen ve ark., 2017). Yapılan çalışmalarda fruktoz alımının ile β hücre fonksiyonu ve insülin hassasiyetiyle ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Biggelaar ve ark., 2017; Rippe ve Angelopoulos, 2016). İnsanlarda 52 g/gün fruktoz tüketiminin benzer derecede tatlılık veren sükröz (65 g) ve sükröz (0.1g) alımına göre daha az insülin cevabı oluşturduğu için uzun vadede tip II diabetes mellitus riskini azaltabileceği yayınlanmıştır (Gallagher ve ark., 2016). Ancak bir meta analizde fruktoz alımının plazma glikoz ve insülin düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir (Toop ve Gentili, 2016). Daha güncel bir çalışmada diyabet olma-

yan yetişkinlerde fruktozun hepatik insülin direnci gelişimiyle ilişkili olduğu yayınlanmıştır (Ter-Horst, Schene, Holman, Romijn ve Serlie, 2016).

Öte yandan, fruktoz insüline bağımlı olmaktan hücre içine girerek metabolize olabildiğinden prediyabetik ve diyabetik bireylerde fruktoz alımı diğer monosakkaritlere oranla kan şekeri regülasyonu açısından daha olumlu etkiler gösterebilmektedir. Yapılan bir meta analizde diyabetik bireylerde fruktoz tüketiminin; izokalorik çalışmalarda kandaki glikozile proteinleri %0.53 oranında azaltırken, açlık glikoz ya da insülin düzeylerini etkilemediği yayınlanmıştır (Cozma ve ark., 2012). Başka bir meta analizde fruktozun 90 g/gün altında tüketiminin glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeylerindeki iyileşmeye etkisinin doza ve süreye göre değiştiği bildirilmiştir (Livesey ve Taylor, 2008).

Sonuç olarak uygun miktarlarda tüketildiğinde fruktoz diyabet yönetiminde kan şekeri düzeylerini daha iyi seyretmesini sağlarken yüksek miktarlarda tüketimi insülin direnci ve diyabet oluşumuna neden olabilmekte, diyabetiklerde de insülin düzeyleri ve kan lipid profilini bozarak hastalığın seyrini olumsuz etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda ışığında Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi, ilgili raporunda; içeceklerde sükröz ya da glikoz yerine fruktoz kullanımının post prandiyal kan glikoz düzeylerini düşürmede olumlu etkisi olduğunu, ancak; yüksek miktarda fruktoz alımının dislipidemi, insülin direnci ve viseral adipoziteye neden olabileceğini vurgulamıştır (European Food Safety Authority, 2011).

d. Fruktoz ve Karaciğer Hastalıkları

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı karaciğer yağlanması ile başlayıp non alkolik steatohepatit, siroz ve karaciğer kanserine kadar ilerleyebilen; de novo lipogenez, insülin diren-

ci, oksidatif stres ve inflamasyon gibi süreçlerin etkili olabildiği karaciğer hastalığı olarak tanımlanabilir. Yapılan hayvan çalışmalarında yüksek miktarda fruktoz tüketiminin SREBP-1c ve chREBP gibi transkripsiyon faktörlerini uyararak hepatik FAS (Nunes ve ark., 2014) ve ACC (Nunes ve ark., 2014; Wang ve ark., 2012) enzim ekspresyonlarındaki artış aracılığı ile de novo lipogenezi artırarak karaciğer trigliserit düzeylerini yükselttiği (Leibowitz ve ark., 2013; Wang ve ark., 2012) gösterilmiştir. Fruktozun insülin sinyal yollarını etkileyerek insülin direncine (Coate ve ark., 2013), adipoz dokuda reaktif oksijen türleri düzeyinde ve plazma nitrik oksit metabolitlerinde artışa (Leibowitz ve ark., 2013) ve endoplazmik retikulum stres belirteçlerinin yükselmesine (Balakumar ve ark., 2016) neden olduğu rapor edilmiştir. Fruktozun ilişkili olduğu bu süreçler non alkolik yağlı karaciğer hastalığının prognozunda önemli yer tutmaktadır (Jegatheesan ve De Bandt, 2017). Ayrıca fruktozun dislipidemi, insülin direnci ve oksidatif hasar oluşumu ile ilişkisine bakıldığında alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına (NAFLD) eşlik eden kardiyovasküler hastalık riskini de arttırdığı görülmektedir. Yapılan bir çalışmada NAFLD olan adolesanlarda fruktozlu içeceklerin sadece glikoz içeren içeceklerle değiştirilmesinin insülin hassasiyeti, hassas CRP (hsCRP) ve LDL oksidasyonunda iyileşmelere neden olabildiği ve NAFLD'li hastalarda ateroskleroz oluşumunu azaltabileceği yayınlanmıştır (Jin ve ark., 2014). Bu konuda yapılan meta analizlerde; hiperkalorik fruktozun karaciğer yağlanması ve karaciğer enzimlerinde hafif bir artışa neden olduğu ancak non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkilendirmekte yetersiz kaldığı rapor edilmiştir (Chiu ve ark., 2014; Chung ve ark., 2014). Sonuç olarak fruktozun non alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişimine katkı sağlayan parametrelerle ilişkili olabilmektedir ancak doğrudan hastalıkla ilişki kurulabilmesi için

daha fazla bilimsel kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır.

e. Fruktoz ve Böbrek Hastalıkları

Fruktozun, elektrolit dengesinde bozulma, idrar pH'sının düşmesi ve hiperürisemi gibi mekanizmalar aracılığı ile böbrek fonksiyonlarını etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar özetlendiğinde, fruktozla beslenen ratlarda; idrar çıkış hızının, elektrolit atımının ve idrar pH'ının kontrol grubuna göre azaldığı yayınlanmıştır. Fruktoz tüketimiyle oluşan hiperinsülinemi ile sodyum hidrojen pompası aktive edilmekte; sodyum tutulumu olurken hidrojen iyonu atımı artmaktadır. Bu durum geri emilen su, potasyum ve bikarbonat miktarını arttırmaktadır. Fruktoz tüketimi ile adenin monofostat deaminaz aktive edilerek pürin degradasyonu artmakta bu da ürik asit üretimini arttırmaktadır. Ayrıca fruktoz nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz aktivasyonu ile ileal ürik asit atımını da azaltmaktadır (Kaneko ve ark., 2017). Hiperürisemi adipoz dokuda nikotinamid adenin dinükleotid oksidaz aktivitesini, reaktif oksijen türlerini, oksidatif stresi, renal disfonksiyonu, metabolik sendrom parametrelerini arttırmakta ve nitrik oksit üretiminin endotel kapasitesini azaltmaktadır. Bir çalışmada 24 hafta %30 fruktozla beslenen sıçanlarda böbrek antioksidan kapasitesinin azalarak oksidatif strese yol açtığı ve fruktoz alımı durdurulduğunda bu parametrelerde iyileşme olduğu yayınlanmıştır (Francisqueti ve ark., 2016). 10 g/mL fruktoz alan sıçanlarda renal oksidatif stres belirteçlerinde, nitrik oksit ve inflamasyonda artış görüldüğü rapor edilmiştir (Seraphim ve ark., 2017). Benzer şekilde fruktoz böbrekte; nitrik oksit ve prostoglandin E₂ (PGE₂) düzeylerini arttırarak, urat ve organik iyon taşıyıcılarının ekspresyonunu değiştirmekte ve hiperürisemiye neden olmaktadır

(Hu ve ark., 2009). Ayrıca fruktozun ürik asit metabolizmasıyla ilişkili olarak böbrek taşı oluşumunu da arttırdığı bildirilmiştir (Taylor ve Curhan, 2008). Yapılan müdahale çalışmalarında fruktozun ürik asit düzeylerini arttırdığına yönelik sonuçlar yayınlanmış olsa da meta analizlere bakıldığında ilişki net olarak belirlenmemektedir. 2016 yılında yayınlanan bir meta analizde fruktozun hiperürisemiye neden olmadığı yayınlanmıştır (Jamnik ve ark., 2016). Daha eski bir meta analizde diyabetik olan ve olmayan bireylerle yapılan çalışmalarda fruktozun izokalorik olarak diğer karbonhidratlarla yer değiştirmesi serum ürik asitlerini değiştirmeyen hiperkalorik çalışmalarda sadece diyabetik olmayan bireylerde serum ürik asit düzeylerini arttırdığı yayınlanmıştır (Wang ve ark., 2012).

f. Fruktoz ve Kanser

Diyette yer alan fruktozun kanserli hücrelerin gelişim ve çoğalmasını etkileyerek kanser riskini arttırabileceğine dair çalışmalar literatürde yer almaktadır. Etki mekanizmasının; fruktoz tüketiminin pentoz fosfat yolunda nükleik asit ve nükleotid sentezini uyararak kanser hücreleri proliferasyonunu arttırarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Aune ve ark., 2012). Yapılan çalışmalarda fruktozun tümör oluşumuna direkt etkisi olmadığı ancak kanser hücrelerinin gelişimine katkı sağladığı bildirilmiştir (Fan ve ark., 2017; Liu ve Heaney, 2011). Karsinogen ajan verilen ratlardan fruktoz tüketenlerde daha hızlı hepatik tümör gelişimi ve daha fazla atipik pankreatik acinar hücre nodülleri görülmüştür. Fruktozun daha çok hepatik, pankreatik ve kolorektal tümörlerle ilişkili olduğu yayınlanmıştır (Liu ve Heaney, 2011). Meme kanseri hücrelerinde fruktoz taşıyıcısı olan GLUT-5 ekspresyonunun arttığı ve fruktozun in vivo olarak meme kanseri gelişimini hızlandırdığı bildirilmiştir (Fan ve ark., 2017).

Yapılan bir meta analizde fruktoz tüketiminin 25 g/gün artmasıyla pankreas kanseri riskinin 1.22 kat arttığı bildirilmiştir. Ayrıca insanlarda fruktoz tüketiminin obezite, insülin direnci, tip II diabetes mellitus gibi pankreas kanseri risk faktörleri oluşumuna neden olabileceği gösterilmiştir. 2012 yılında yapılan epidemiyolojik bir çalışmada fruktoz tüketiminin erkeklerde ağız kanseri, kadınlarda over kanseri ve her iki cinsiyette akciğer kanserine karşı koruyucu etki gösterirken; kadınlarda safra kesesi kanseri ve lösemi, her iki cinsiyette de plevra ve ince bağırsak kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur (Tasevska ve ark., 2012). Sonuç olarak; fruktoz protein sentezi uyarılması, apoptozun baskılanması ve oksidatif stres artışı gibi mekanizmalarla kanser hücrelerinin büyümesini destekleyerek daha agresif bir kanser fenotipi oluşmasında etkili olabilmektedir (Port, Ruth ve Istfan, 2012).

3. Fruktoz, İnflamasyon ve Kronik Hastalıklar

Organizmadaki inflamasyon durumu; kronik hastalıkların oluşumuna zemin hazırlayabilmekte, mevcut kronik hastalıkların seyrini kötüleştirebilmekte veya komplikasyonlarını etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalar özetlendiğinde; fruktoz tüketiminin, viseral yağlanma ile C-reaktif protein gibi akut faz proteinleri ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF alfa), interlökin 6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinler ile vasküler disfonksiyon belirteçlerini aktive ederek oksidatif stres mekanizmaları üzerinden kronik hastalıklara neden olabileceği görülmektedir.

Plazma ve karaciğerde trigliserit düzeylerinin yüksek olması yağ asitlerinin β oksidasyonunu arttırarak reaktif oksijen türleri üretimini arttırmaktadır. Uzun dönemde reaktif oksijen türleri üretimi ve temizlenmesi arasındaki dengesizlik organizmadaki doku, organ ve metabolik reaksiyonlara olumsuz etki edebilecek

oksidatif stresi oluşturabilmektedir. Yapılan bir hayvan çalışmasında, farelerde yüksek miktarda fruktozun X box bağlayıcı protein 1 (XBP1) mRNA ve protein ekspresyonunu arttırarak endoplazmik retikulum stresi oluşturduğu gösterilmiştir (Wang ve ark., 2015). Diğer bir çalışmada yüksek fruktozun; Treg hücre kültüründe IL-10 salınımında azalmaya, vasküler ve platelet endotel hücre adezyon molekülü (ECAM-1) seviyesinde, aort ve periaortik adipoz dokuda reaktif oksijen türleri düzeyinde ve plazma nitrik oksit metabolitlerinde artışa neden olduğu yayınlanmıştır (Leibowitz ve ark., 2013). 10 g/mL fruktoz alan sıçanlarda renal oksidatif stres belirteçlerinde, nitrik oksit ve inflamasyonda artış görüldüğü rapor edilmiştir (Seraphim ve ark., 2017). Ancak bir çalışmada fruktoz verilen sıçanlarda (%10 g/mL) inflamasyon ve oksidatif stres parametrelerinde değişiklik olmadığı yayınlanmıştır (Baena ve ark.). Benzer şekilde insanlarda 8 günlük dönemde %25 (enerji) fruktoz, YFMŞ ve glikoz içeren içeceklerin IL-6 ve CRP gibi inflamatuvar markerleri değiştirmediği yayınlanmıştır (Kuzma ve ark., 2016). Başka bir çalışmada orta yaşlı sağlıklı insanlarda 4 hafta boyunca hiperkalorik diyetle fazla miktarda (150 g/gün) fruktoz alımının CRP, plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1), makrofaj kemoatraktan proteini (MCP) ve e-selektin düzeylerini arttırmadığı yayınlanmıştır (Silbernagel, Machann, Haring, Fritsche ve Peter, 2014). Akut fruktoz alımın incelendiği bir çalışmada fruktoz alımından sonraki 2. saatte hs-CRP düzeyleri glikoz alımına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Jameel, Phang, Wood ve Garg, 2014).

Sonuç olarak; yüksek miktarda fruktoz tüketiminin incelendiği çalışmalarda moleküler düzeyde inflamatuvar süreçlerin aktive edildiği gösterilmiştir ancak özellikle insanlarla yapılan klinik çalışmalar, fruktozun inflamasyonla doğrudan ilişkili olduğundan bahsetmek için yetersiz kalmaktadır.

4. Fruktoz ile Alınan Diğer Besin Öğeleri ve Sinerjistik Etki

Tipik batı tarzı diyetle basit karbonhidrat, yağ ve tuz miktarının yüksek olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla sadece yüksek miktarda fruktoz tüketiminin incelendiği çalışmalar günümüzdeki yaygın beslenme modelini tam olarak temsil etmemektedir. Bu nedenle yapılan bazı çalışmalarda yüksek miktarda fruktozun yanında yüksek yağ, kolesterol veya sodyum tüketiminin de etkileri incelenmiştir. Yüksek miktarda fruktoz tüketiminin yanında lipitten ya da tuzdan zengin bir diyet örüntüsünün fruktozun olumsuz etkilerini daha da arttırabileceği düşünülmektedir.

Sadece fruktoz tüketimi ile karşılaştırıldığında fruktoz ve yüksek yağlı diyetin yem tüketimi, vücut ağırlığı ve serum ürik asit seviyelerini arttırdığı yayınlanmıştır (Shapiro ve ark., 2008). Tipik batı tarzı diyetle (%43 yağ, %17.8 fruktoz, %2 kolesterol) beslenen hayvanlarda obezite, dislipidemi ve sistemik insülin direnci geliştiği rapor edilmiştir (Panasevich ve ark., 2017). Diğer bir çalışmada 7 gün boyunca %20 fruktoz tüketimi kan basıncını arttırmazken fruktoz ve yüksek tuz verilen sıçanların sistolik kan basıncının yaklaşık 14 mmHg arttığı yayınlanmıştır (Cabral ve ark., 2014). Fruktozla beslenen sıçanlarda yapılan tuz tüketimi, insülin ve hipertansiyon ilişkisini inceleyen başka bir çalışmada sıçanlara %66 fruktozun yanında yüksek, orta ya da düşük doz sodyum klorür verilmiştir (Catena, Cavarape, Novello, Giacchetti ve Sechi, 2003). Orta ve yüksek düzey tuz verilen sıçanların kan basıncı artarken düşük doz tuz alanlarda yükselme olmamıştır. Ayrıca fruktoz tüketmeyip yüksek miktarda tuz alan sıçanlarda böbrek insülin mRNA düzeyi ve reseptör sayısı azalırken fruktozla birlikte yüksek miktarda tuz alanlarda bu etki görülmemiştir. İnsülin mRNA düzeyi azalması insülinle tetiklenen sodyum

geri emilimini engellemektedir. Bu nedenle fruktoz ve yüksek miktarda tuz alan sıçanların idrar sodyum atımı daha düşük iken sistolik kan basınçlarının daha yüksek bulunduğu kaydedilmiştir (Catena ve ark., 2003).

5. Diyetteki Fruktozun Kaynağı ve Kronik Hastalıklar ile İlişkisi

Birçok çalışma özetlendiğinde sentetik fruktoz yüksek miktarda alındığında bazı olumsuz metabolik etkilere neden olabilmektedir; ancak kaynağı meyve ya da bal olan fruktozun yüksek miktarda tüketiminde bu olumsuz etkiler görülmemekte ya da daha az oluşabilmektedir (Madero ve ark., 2011; Sartorelli ve ark.; Tappy, Le, Tran ve Paquot, 2010).

Hayvanlarda yapılan bir çalışmada bir gruba fruktoz verilirken diğer gruba aynı miktarda fruktoz içeren bal verilerek etkileri incelenmiştir (Busserolles, Gueux, Rock, Mazur ve Rayssiguier, 2002). Fruktuzu bal formunda alan sıçanlarda plazma alfa tokoferol seviyesi, alfa tokoferol/trigliserit oranı daha yüksek, plazma nitrik oksit düzeyi daha düşük bulunmuştur. Ayrıca bal alan grupta fruktozun hipertrigliseridemik etkileri görülmemiştir. Bu antioksidanların fruktoz alımının metabolik sendrom parametrelerindeki olumsuz etkilerini baskıladığı yayınlanmıştır (Johnson ve ark., 2009).

Diabetes mellitus prevalansının yüksek olduğu ırklarda (Japon ve Brezilyalı) yapılan bir çalışmada toplam diyet fruktozu ve meyve suyu alımının tip 2 diabetes mellitus ve bozulmuş açlık glikozu ile ilişkisi bulunamamıştır ancak taze meyve tüketiminin tip 2 diabetes mellitus oluşum riskini daha az meyve tüketen gruba göre %40 azalttığı bildirilmiştir (Sartorelli ve ark., 2009). Fazla kilolu veya obez bireylerle yapılan bir çalışmada 70 g/gün doğal fruktoz ile 20 g/gün işlenmiş fruktoz tüketiminin etkileri incelenmiş ve doğal fruktoz grubunda daha fazla ağırlık kaybı olduğu rapor edilmiş-

tir (Madero ve ark., 2011). Endüstriyel fruktoz ve meyvelerden alınan fruktozun etkilerinin karşılaştırıldığı hepatit C hastalarıyla yapılan bir çalışmada endüstriyel fruktoz tüketiminin bel kalça oranı ve total enerji alımı artışıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Petta ve ark., 2013). Karaciğer fibrozu olan hastaların endüstriyel fruktoz tüketiminin yüksek olduğu ve endüstriyel fruktozun fibroz oluşumuyla ilişkili olduğu yayınlanmıştır.

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde doğal fruktozun nispeten daha olumlu etkisinin nedenini; doğal fruktozun çoğunun meyvelerden alınması ve meyveler fruktozun yanı sıra C vitamini, resveratrol ve flavonoller gibi antioksidanları içermesi ve lif açısından zengin olması nedeniyle diyet enerjisine katkısının az olmasına bağlanabilir (Madero ve ark., 2011). Böylece meyveler nispeten yüksek fruktoz içeriklerine rağmen antioksidan ve yüksek potasyum, su, lif, diğer içerikleriyle sağlıklı fruktoz kaynağı olarak değerlendirilebilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yüksek miktarda fruktoz tüketiminin kronik hastalıklar üzerine etkisini inceleyen bazı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu durum çalışmalar arasındaki; denek sayısı, kullanılan fruktoz konsantrasyonu, fruktoza maruz kalınan süre ve yaş, kontrol grubuna verilen karbonhidrat türü gibi deneysel farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Fruktoz ve kronik hastalık oluşumu arasında klinik çalışmalarla da desteklenen direkt bir ilişki henüz gösterilememiştir ancak fruktozun kronik hastalık risk faktörleri ile ilişkili olabileceğini gösteren deneysel çalışmaların sayısı da az değildir. Genel olarak özellikle yüksek miktarda fruktoz alımının obezite, diabetes mellitus, kalp damar hastalıkları gibi kronik hastalıkların riskini arttırabileceği unutulmamalıdır. Bununla birlikte tipik batı tarzı diyetle yüksek yağlı, şekerli ve

tuzlu besinlerle birlikte fazla miktarda fruktoz tüketiminin obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom risk faktörlerini daha fazla kötüleştirebileceği unutulmamalıdır. Öte yandan yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde sentetik fruktoz, yüksek miktarda alındığında bazı olumsuz metabolik etkilere neden olabilmektedir ancak kaynağı meyve ya da bal olan fruktozun yüksek miktarda tüketiminde bu olumsuz etkiler görülmemekte ya da alım miktarına bağlı olarak daha az oluşabilmektedir.

Bilimsel araştırmalar açısından, fruktoz tüketiminin kronik hastalıklarla ilişkisini araştıran çalışmaların denek, kontrol grubu türü ve sağlanan enerji kaynağı (standart, glikoz, sükroz vb), verilen fruktozun dozu ve verilmiş süresi gibi parametrelere göre incelenmesi ve sonuçların buna göre yorumlanması gerekmektedir. Klinik uygulamalarda ise, diyetisyenler, fruktozun ilişkili olabileceği kronik hastalıkların tanısını alan veya hastalık riski taşıyan bireylerin beslenme durumlarını değerlendirirken ve uygun beslenme planı düzenlerken diyetle alınan fruktozu da göz önünde bulundurmalıdır.

Kaynaklar

- Aeberli, I., Gerber, P. A., Hochuli, M., Kohler, S., Haile, S. R., Gouni-Berthold, I., et al. (2011). 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*, 94(2), 479-485. [CrossRef]
- Aune, D., Chan, D. S., Vieira, A. R., Navarro Rosenblatt, D. A., Vieira, R., Greenwood, D. C., et al. (2012). Dietary fructose, carbohydrates, glycemic indices and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol*, 23(10), 2536-2546. [CrossRef]
- Baena, M., Sanguesa, G., Davalos, A., Latasa, M. J., Sala-Vila, A., Sanchez, R. M., et al. (2016). Fructose, but not glucose, impairs insulin signaling in the three major insulin-sensitive tissues. *Sci Rep*, 6, 1-15. [CrossRef]
- Baena, M., Sanguesa, G., Hutter, N., Beltran, J. M., Sanchez, R. M., Roglans, N., et al. (2017). Liquid fructose in Western-diet-fed mice impairs liver insulin signaling and causes cholesterol and triglyceride loading without changing calorie intake and body weight. *J Nutr Biochem*, 40, 105-115. [CrossRef]
- Balakumar, M., Raji, L., Prabhu, D., Sathishkumar, C., Prabu, P., Mohan, V., et al. (2016). High-fructose diet is as detrimental as high-fat diet in the induction of insulin resistance and diabetes mediated by hepatic/pancreatic endoplasmic reticulum (ER) stress. *Mol Cell Biochem*. 423(1-2), 93-104. [CrossRef]

dır. Hastaların besin alımlarını yakından gözlemleyebilecek pozisyonda olan hemşirelerin beslenme ile ilgili gerekli uyarı ve bilgilendirmeleri yaparken, fruktozun kronik hastalıkların oluşumu ve prognozuyla olası ilişkisini de dikate alması büyük önem taşımaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - R.N.Ü., A.A.Y.; Tasarım - R.N.Ü., A.A.Y.; Literatür Taraması - A.A.Y.; Yazıyı Yazan - A.A.Y.; Eleştirel İnceleme - R.N.Ü.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - R.N.Ü., A.A.Y.; Design - R.N.Ü., A.A.Y.; Literature Search - A.A.Y.; Writing Manuscript - A.A.Y.; Critical Review - R.N.Ü.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

- Biggelaar, L. J., Eussen, S. J., Sep, S. J., Mari, A., Ferrannini, E., Dongen, M. C., et al. (2017). Associations of Dietary Glucose, Fructose, and Sucrose with beta-Cell Function, Insulin Sensitivity, and Type 2 Diabetes in the Maastricht Study. *Nutrients*, 9(4), pii: E380.
- Busserolles, J., Gueux, E., Rock, E., Mazur, A., & Rayssiguier, Y. (2002). Substituting honey for refined carbohydrates protects rats from hypertriglyceridemic and prooxidative effects of fructose. *J Nutr*, 132(11), 3379-3382. [CrossRef]
- Cabral, P. D., Hong, N. J., Hye Khan, M. A., Ortiz, P. A., Beierwaltes, W. H., Imig, J. D., et al. (2014). Fructose stimulates Na/H exchange activity and sensitizes the proximal tubule to angiotensin II. *Hypertension*, 63(3), e68-73. [CrossRef]
- Cai, W., Li, J., Shi, J., Yang, B., Tang, J., Truby, H., et al. (2017). Acute metabolic and endocrine responses induced by glucose and fructose in healthy young subjects: A double-blinded, randomized, crossover trial. *Clin Nutr*. 37(2), 459-470. [CrossRef]
- Carran, E. L., White, S. J., Reynolds, A. N., Haszard, J. J., & Venn, B. J. (2016). Acute effect of fructose intake from sugar-sweetened beverages on plasma uric acid: a randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr*, 70(9), 1034-1038. [CrossRef]

- Catena, C., Cavarape, A., Novello, M., Giacchetti, G., & Sechi, L. A. (2003). Insulin receptors and renal sodium handling in hypertensive fructose-fed rats. *Kidney Int*, *64*(6), 2163-2171. [\[CrossRef\]](#)
- Chiavaroli, L., de Souza, R. J., Ha, V., Cozma, A. I., Mirrahimi, A., Wang, D. D., et al. (2015). Effect of fructose on established lipid targets: A systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *J Am Heart Assoc*, *4*(9), e001700. [\[CrossRef\]](#)
- Chiu, S., Sievenpiper, J. L., de Souza, R. J., Cozma, A. I., Mirrahimi, A., Carleton, A. J., et al. (2014). 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*, *68*(4), 416-423. [\[CrossRef\]](#)
- Chung, M., Ma, J., Patel, K., Berger, S., Lau, J., & Lichtenstein, A. H. (2014). Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, *100*(3), 833-849. [\[CrossRef\]](#)
- Coate, K. C., Smith, M. S., Shiota, M., Irimia, J. M., Roach, P. J., Farmer, B., et al. (2013). Hepatic glucose metabolism in late pregnancy: Normal versus high-fat and -fructose diet. *Diabetes*, *62*(3), 753-761. [\[CrossRef\]](#)
- Cozma, A. I., Sievenpiper, J. L., de Souza, R. J., Chiavaroli, L., Ha, V., Wang, D. D., et al. (2012). Effect of fructose on glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Diabetes Care*, *35*(7), 1611-1620. [\[CrossRef\]](#)
- Drewnowski, A., & Bellisle, F. (2007). Liquid calories, sugar, and body weight. *Am J Clin Nutr*, *85*(3), 651-661. [\[CrossRef\]](#)
- Dupas, J., Feray, A., Goanvec, C., Guernec, A., Samson, N., Bougaran, P., et al. (2017). Metabolic Syndrome and Hypertension Resulting from Fructose Enriched Diet in Wistar Rats. *Biomed Res Int*, *2017*, 1-10. [\[CrossRef\]](#)
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. (2010). *EFSA Journal* *8*(3):1462(77 pp.).
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to fructose and reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 558) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. (2011). *EFSA Journal*, *9*(6):2223. [15 pp.].
- Fan, X., Liu, H., Liu, M., Wang, Y., Qiu, L., & Cui, Y. (2017). Increased utilization of fructose has a positive effect on the development of breast cancer. *Peer J*, *5*, e3804. [\[CrossRef\]](#)
- Francisqueti, F. V., Santos, K. C., Ferron, A. J., Lo, A. T., Minatel, I. O., Campos, D. H., et al. (2016). Fructose: Toxic effect on cardiorenal risk factors and redox state. *SAGE Open Med*, *4*, 1-6. [\[CrossRef\]](#)
- Fu, Y. C., Yin, S. C., Chi, C. S., Hwang, B., & Hsu, S. L. (2006). Norepinephrine induces apoptosis in neonatal rat endothelial cells via a ROS-dependent JNK activation pathway. *Apoptosis*, *11*(11), 2053-2063. [\[CrossRef\]](#)
- Gallagher, C., Keogh, J. B., Pedersen, E., & Clifton, P. M. (2016). Fructose acute effects on glucose, insulin, and triglyceride after a solid meal compared with sucralose and sucrose in a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr*, *103*(6), 1453-1457. [\[CrossRef\]](#)
- Glushakova, O., Kosugi, T., Roncal, C., Mu, W., Heinig, M., Cirillo, P., et al. (2008). Fructose induces the inflammatory molecule ICAM-1 in endothelial cells. *J Am Soc Nephrol*, *19*(9), 1712-1720. [\[CrossRef\]](#)
- Grembecka, M. (2015). Natural sweeteners in a human diet. *Rocz Panstw Zakl Hig*, *66*(3), 195-202.
- Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. (2015). Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 9-62. Ankara.
- Hu, Q. H., Wang, C., Li, J. M., Zhang, D. M., & Kong, L. D. (2009). Allopurinol, rutin, and quercetin attenuate hyperuricemia and renal dysfunction in rats induced by fructose intake: renal organic ion transporter involvement. *Am J Physiol Renal Physiol*, *297*(4), F1080-1091. [\[CrossRef\]](#)
- Ibraheem, Z. O., Basir, R., Aljobory, A., Ibrahim, O. E., Alsumaidae, A., & Yam, M. F. (2014). Impact of gentamicin coadministration along with high fructose feeding on progression of renal failure and metabolic syndrome in Sprague-Dawley rats. *Biomed Res Int*, *2014*, 1-10. [\[CrossRef\]](#)
- Jameel, F., Phang, M., Wood, L. G., & Garg, M. L. (2014). Acute effects of feeding fructose, glucose and sucrose on blood lipid levels and systemic inflammation. *Lipids Health Dis*, *13*, 195. [\[CrossRef\]](#)
- Jamnik, J., Rehman, S., Blanco Mejia, S., de Souza, R. J., Khan, T. A., et al. (2016). Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open*, *6*(10), e013191. [\[CrossRef\]](#)
- Jayalath, V. H., de Souza, R. J., Ha, V., Mirrahimi, A., Blanco-Mejia, S., Di Buono, M., et al. (2015). Sugar-sweetened beverage consumption and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *Am J Clin Nutr*, *102*(4), 914-921. [\[CrossRef\]](#)
- Jayalath, V. H., Sievenpiper, J. L., de Souza, R. J., Ha, V., Mirrahimi, A., Santaren, I. D., et al. (2014). Total fructose intake and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *J Am Coll Nutr*, *33*(4), 328-339. [\[CrossRef\]](#)
- Jegatheesan, P., & De Bandt, J. P. (2017). Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism. *Nutrients*, *9*(3), 1-13. [\[CrossRef\]](#)
- Jin, R., Welsh, J. A., Le, N. A., Holzberg, J., Sharma, P., Martin, D. R., et al. (2014). Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with NAFLD. *Nutrients*, *6*(8), 3187-3201. [\[CrossRef\]](#)
- Johnson, R. J., Perez-Pozo, S. E., Sautin, Y. Y., Manitius, J., Sanchez-Lozada, L. G., Feig, D. I., et al. (2009). Hypothesis: Could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev*, *30*(1), 96-116.
- Kaneko, C., Ogura, J., Sasaki, S., Okamoto, K., Kobayashi, M., Kuwayama, K., et al. (2017). Fructose suppresses uric acid excretion to the intestinal lumen as a result of the induction of oxidative stress by NADPH oxidase activation. *Biochim Biophys Acta*, *1861*(3), 559-566. [\[CrossRef\]](#)
- Klein, A. V., & Kiat, H. (2015). The mechanisms underlying fructose-induced hypertension: A review. *J Hypertens*, *33*(5), 912-920. [\[CrossRef\]](#)

- Kuzma, J. N., Cromer, G., Hagman, D. K., Breymeyer, K. L., Roth, C. L., Foster-Schubert, K. E., et al. (2016). No differential effect of beverages sweetened with fructose, high-fructose corn syrup, or glucose on systemic or adipose tissue inflammation in normal-weight to obese adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, *104*(2), 306-314. [\[CrossRef\]](#)
- Harvey, Richard A. (2007). Lippincott Biyokimya (Ulukaya E, Çev) Ankara: Nobel Tıp.
- Leibowitz, A., Rehman, A., Paradis, P., & Schiffrin, E. L. (2013). Role of T regulatory lymphocytes in the pathogenesis of high-fructose diet-induced metabolic syndrome. *Hypertension*, *61*(6), 1316-1321. [\[CrossRef\]](#)
- Liu, H., & Heaney, A. P. (2011). Refined fructose and cancer. *Expert Opin Ther Targets*, *15*(9), 1049-1059. [\[CrossRef\]](#)
- Livesey, G., & Taylor, R. (2008). Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: Meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr*, *88*(5), 1419-1437.
- Lowndes, J., Sinnett, S., Pardo, S., Nguyen, V. T., Melanson, K. J., Yu, Z., et al. (2014). The effect of normally consumed amounts of sucrose or high fructose corn syrup on lipid profiles, body composition and related parameters in overweight/obese subjects. *Nutrients*, *6*(3), 1128-1144. [\[CrossRef\]](#)
- Madero, M., Arriaga, J. C., Jalal, D., Rivard, C., McFann, K., Perez-Mendez, O., et al. (2011). The effect of two energy-restricted diets, a low-fructose diet versus a moderate natural fructose diet, on weight loss and metabolic syndrome parameters: A randomized controlled trial. *Metabolism*, *60*(11), 1551-1559. [\[CrossRef\]](#)
- Matikainen, N., Soderlund, S., Bjornson, E., Bogl, L. H., Pietilainen, K. H., Hakkarainen, A., et al. (2017). Fructose intervention for 12 weeks does not impair glycemic control or incretin hormone responses during oral glucose or mixed meal tests in obese men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, *27*(6), 534-542. [\[CrossRef\]](#)
- Nunes, P. M., Wright, A. J., Veltien, A., van Asten, J. J., Tack, C. J., Jones, J. G., et al. (2014). Dietary lipids do not contribute to the higher hepatic triglyceride levels of fructose- compared to glucose-fed mice. *FASEB J*, *28*(5), 1988-1997. [\[CrossRef\]](#)
- Pagidipati, N. J., Hess, C. N., Clare, R. M., Akerblom, A., Tricoci, P., Wojdyla, D., et al. (2017). An examination of the relationship between serum uric acid level, a clinical history of gout, and cardiovascular outcomes among patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*, *187*, 53-61. [\[CrossRef\]](#)
- Panasevich, M. R., Meers, G. M., Linden, M. A., Booth, F. W., Perfield, J. W., 2nd, Fritsche, K. L., et al. (2018). High Fat, High Fructose, High Cholesterol Feeding Causes Severe NASH and Cecal Microbiota Dysbiosis in Juvenile Ossabaw Swine. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *314*(1), E78-E92. [\[CrossRef\]](#)
- Perez-Pozo, S. E., Schold, J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L. G., Johnson, R. J., & Lillo, J. L. (2010). Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: Role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes (Lond)*, *34*(3), 454-461. [\[CrossRef\]](#)
- Petta, S., Marchesini, G., Caracausi, L., Macaluso, F. S., Camma, C., Ciminnisi, S., et al. (2013). Industrial, not fruit fructose intake is associated with the severity of liver fibrosis in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J Hepatol*, *59*(6), 1169-1176. [\[CrossRef\]](#)
- Port, A. M., Ruth, M. R., & Istfan, N. W. (2012). Fructose consumption and cancer: Is there a connection? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, *19*(5), 367-374.
- Rendeiro, C., Masnik, A. M., Mun, J. G., Du, K., Clark, D., Dilger, R. N., et al. (2015). Fructose decreases physical activity and increases body fat without affecting hippocampal neurogenesis and learning relative to an isocaloric glucose diet. *Sci Rep*, *5*, 9589. [\[CrossRef\]](#)
- Rippe, J. M., & Angelopoulos, T. J. (2016). Sugars, obesity, and cardiovascular disease: Results from recent randomized control trials. *Eur J Nutr*, *55*(Suppl 2), 45-53. [\[CrossRef\]](#)
- Sartorelli, D. S., Franco, L. J., Gimeno, S. G., Ferreira, S. R., Cardoso, M. A., & Japanese-Brazilian Diabetes Study, G. (2009). Dietary fructose, fruits, fruit juices and glucose tolerance status in Japanese-Brazilians. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, *19*(2), 77-83. [\[CrossRef\]](#)
- Seraphim, D. C. C., Punaro, G. R., Fernandes, T. O., Ginoza, M., Lopes, G. S., & Higa, E. M. S. (2017). Assessment of fructose overload in the metabolic profile and oxidative/nitrosative stress in the kidney of senescent female rats. *Exp Gerontol*, *99*, 53-60. [\[CrossRef\]](#)
- Shapiro, A., Mu, W., Roncal, C., Cheng, K. Y., Johnson, R. J., & Scarpace, P. J. (2008). Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *295*(5), R1370-1375. [\[CrossRef\]](#)
- Silbernagel, G., Machann, J., Haring, H. U., Fritsche, A., & Peter, A. (2014). Plasminogen activator inhibitor-1, monocyte chemoattractant protein-1, e-selectin and C-reactive protein levels in response to 4-week very-high-fructose or -glucose diets. *Eur J Clin Nutr*, *68*(1), 97-100. [\[CrossRef\]](#)
- Singh, A. K., Amlal, H., Haas, P. J., Dringenberg, U., Fussell, S., Barone, S. L., et al. (2008). Fructose-induced hypertension: essential role of chloride and fructose absorbing transporters PAT1 and Glut5. *Kidney Int*, *74*(4), 438-447. [\[CrossRef\]](#)
- Stanhope, K. L. (2012). Role of fructose-containing sugars in the epidemics of obesity and metabolic syndrome. *Annu Rev Med*, *63*, 329-343. [\[CrossRef\]](#)
- Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., Keim, N. L., Griffen, S. C., Bremer, A. A., Graham, J. L., et al. (2009). Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*, *119*(5), 1322-1334. [\[CrossRef\]](#)
- Tappy, L., & Le, K. A. (2010). Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev*, *90*(1), 23-46. [\[CrossRef\]](#)
- Tappy, L., Le, K. A., Tran, C., & Paquot, N. (2010). Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. *Nutrition*, *26*(11-12), 1044-1049. [\[CrossRef\]](#)
- Tasevska, N., Jiao, L., Cross, A. J., Kipnis, V., Subar, A. F., Hollenbeck, A., et al. (2012). Sugars in diet and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer*, *130*(1), 159-169. [\[CrossRef\]](#)
- Taylor, E. N., & Curhan, G. C. (2008). Fructose consumption and the risk of kidney stones. *Kidney Int*, *73*(2), 207-212. [\[CrossRef\]](#)

- Teff, K. L., Grudziak, J., Townsend, R. R., Dunn, T. N., Grant, R. W., Adams, S. H., et al. (2009). Endocrine and metabolic effects of consuming fructose- and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: Influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses. *J Clin Endocrinol Metab*, *94*(5), 1562-1569. [\[CrossRef\]](#)
- Ter Horst, K. W., Schene, M. R., Holman, R., Romijn, J. A., & Serlie, M. J. (2016). Effect of fructose consumption on insulin sensitivity in nondiabetic subjects: A systematic review and meta-analysis of diet-intervention trials. *Am J Clin Nutr*, *104*(6), 1562-1576. [\[CrossRef\]](#)
- Toop, C. R., & Gentili, S. (2016). Fructose Beverage Consumption Induces a Metabolic Syndrome Phenotype in the Rat: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, *8*(9), 1-15. [\[CrossRef\]](#)
- Tran, L. T., MacLeod, K. M., & McNeill, J. H. (2014). Selective alpha(1)-adrenoceptor blockade prevents fructose-induced hypertension. *Mol Cell Biochem*, *392*(1-2), 205-211. [\[CrossRef\]](#)
- Wang, D. D., Sievenpiper, J. L., de Souza, R. J., Chiavaroli, L., Ha, V., Cozma, A. I., et al. (2012). The effects of fructose intake on serum uric acid vary among controlled dietary trials. *J Nutr*, *142*(5), 916-923. [\[CrossRef\]](#)
- Wang, H., Sun, R. Q., Zeng, X. Y., Zhou, X., Li, S., Jo, E., et al. (2015). Restoration of autophagy alleviates hepatic ER stress and impaired insulin signalling transduction in high fructose-fed male mice. *Endocrinology*, *156*(1), 169-181. [\[CrossRef\]](#)
- WHO (2015). Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization.
- Zubiria, M. G., Alzamendi, A., Moreno, G., Rey, M. A., Spinedi, E., & Giovambattista, A. (2016). Long-Term Fructose Intake Increases Adipogenic Potential: Evidence of Direct Effects of Fructose on Adipocyte Precursor Cells. *Nutrients*, *8*(4), 198. [\[CrossRef\]](#)