

MISIR ŞURUBUNUN METABOLİZMADA OLUŞTURDUĞU ANARŞİ VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Anarchy in the Metabolism Due to Corn Syrup and Its Relationship with Diseases

Hakan BOYUNAĞA¹, Nermin DİNDAR BADEM¹, Tülay MORTAŞ²

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Yüksek fruktoz içeren mısır şurubunun tüketimi son elli yılda tüm dünyada artmıştır. Hazır gıdalara bol miktarda ilave edilen ve içeriğinde yüksek fruktoz bulunduran mısır şurubu metabolizmada anarşiye yol açmaktadır.

Fruktoz, bağırsak ve karaciğer hücre yüzeyinde bulunan kanallara (GLUT: glukoz transporter) yüksek afinitesi nedeni ile hızla karaciğer ve pankreas hücrelerine dolmaktadır.

Katabolizmasında yer alan enzimlerin kinetik özelliklerinin diğer şekerlerden farklı olması nedeni ile karaciğerde yağ asidi ve kolesterol sentezine yönlendirilmektedir.

Ayrıca aşırı alındığında katabolizmasında yer alan fruktokinaz enzimi nedeni ile ürik asit oluşumunu arttırmakta ve gut artriti, gut nefritine yol açabilmektedir.

Yüksek fruktoz içeren mısır şurubunun aşırı tüketimine bağlı olarak, organ içi yağlanma, obezite, insülin direncinde artış, ürik asit artışı, hipertansiyon gibi birçok patoloji tetiklenmektedir. Üretimindeki izolasyon aşamalarında civa ve karbonil bileşikler bulaşımı da farklı patolojilere yol açabilmektedir.

Oluşturabileceği patolojiler göz önüne alındığında, glukoz gibi diğer şekerlerden farklı bir metabolizmaya sahip olan fruktozun mısır şurubu ile aşırı alınmasına çok dikkat edilmesi gerekmektedir.

The consumption of corn-syrup with high fructose content has increased in recent fifty years throughout the World. Corn-syrup which is added into the fast-foods and contains high fructose concentrations causes a chaos in metabolism. Due to its high affinity to the channels (GLUT: glucose transporter) located on the intestinal and hepatic cellular surfaces, fructose is rapidly accumulated in the liver and pancreas. Additionally, since kinetics of the enzymes functioning in its catabolism differ than those in other sugars, synthesis of fatty acids and cholesterol is mainly dominated in the liver. In the case of increased fructose intake, fructokinase enzyme rolling in fructose catabolism may also cause gout arthritis and gout nephritis by means of increased levels of uric acid.

Overconsumption of corn-syrup with high fructose content may also trigger various pathologies including intra-organ fat deposition, obesity, increased insulin resistance, increased uric acid, hypertension. Some additional pathologies may be seen due to contamination of mercury and carbonyl compounds during the isolation steps of production. As a conclusion, attention should be paid to the clinical concerns appearing when there is an excessive intake of fructose inside the corn-syrup which has a rather different metabolism than other sugars like glucose.

Anahtar Kelimeler: *Metabolik anarşi, yüksek fruktozlu mısır şurubu, fruktoz şurubu ve hastalıklar*

Keywords: *Metabolic anarchy, high fructose corn syrup, fructose corn syrup and diseases*



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D., 71850, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Telefon: 0505 7516019

Geliş Tarihi/ Received: 13.04.2018

Dr. Hakan BOYUNAĞA

E-posta: hboyunaga2000@yahoo.com

Kabul Tarihi/ Accepted: 25.07.2018

GİRİŞ

Tüm dünyada gerek nüfus artışı gerekse de beslenme tarzında izlenen değişimlere bağlı olarak rafine şeker tüketimi katlanarak zirveye ulaşmıştır. Son elli yılda tüketilen rafine şeker esas olarak şeker pancarı ya da kamışından elde edilen, mutfak şekeri olarak da adlandırılan sukroz'dur. Sukroz, aynı zamanda sebze ve meyvelerde de bulunan, glukoz ve fruktozun birleşmesinden oluşan doğal bir disakkarittir. 1960'lardan itibaren artan şeker tüketiminin bir sonucu olarak yeni şeker kaynakları gündeme gelmiş ve bu arayışın bir sonucu olarak da mısır ya da buğday nişastasından fabrika ortamında kimyasal ve enzimatik işlemlerle elde edilen fruktoz şurubu kullanıma sunulmuştur.

Fruktoz şurubu olarak adlandırılan bu şeker türünde, glukoz ve fruktoz monomer halinde yer almakta ve fruktozun oranı %42-90 arasında değişmektedir.

Sağlıklı bir beslenmede, kalorinin %45-65'inin karbonhidratlardan gelmesi, bunun da %75-80'ini glukozun, %6,75-13'ünü ise fruktozun oluşturması önerilmektedir (1,2). Ancak hazır gıdalara ve özellikle içeceklere mısır şurubu aracılığı ile ilave edilen fruktoz oranlarına bakıldığında %60-70'lere ulaştığını ve bu nedenle izin verilen miktarın yaklaşık 10 katına ulaşıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (3,4).

Fruktoz şurubunun neredeyse tüm hazır gıdalarda, bu kadar yüksek oranda kullanılmasının başlıca nedenleri; daha ucuza elde edilmesi, fruktozun tatlılık oranının yüksek olması, ilave edildiği gıdaların raf ömrünü uzatması ve gıdaya daha canlı ve parlak görünüm kazandırması yani albenisini arttırması gibi ticari avantajlardır (5-7).

Fruktoz ve Glukozun Metabolik Farklılıkları

Glukoz ve fruktozun metabolik etkileri birbirlerinden önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Öncelikle sindirim sonucu kana geçen glukoz insülin salgısına neden olmakta ve beyinin hipotalamus bölgesinde

bulunan tokluk merkezi uyarılmaktadır. Bu uyarılma sonucu tokluk hissi oluşturan leptin salgılanmaktadır (8,9).

İnsülin ayrıca açlıkta, midede asit salgısından sorumlu olan hücrelerden kaynaklanan ghrelin adlı hormonun salınımını durdurmaktadır. Ghrelin açlık hissi oluşturmada ve kişinin daha fazla besin almasına yol açmaktadır. Sonuç olarak, kana geçen glukozu bağlı olarak insülin salınması ve ardından tokluk hissini uyarılması, aşırı yemenin önüne geçmektedir (10,11).

Fruktoz ise insülin salgısını sağlayamamakta ve kişi tokluk hissine ulaşamadığı için yemeğe devam etmektedir. Tokluk hissini alamaması aşırı yemeğe ve sonuç olarak da organ içi yağlanma, obesite, insülin direnci, hipertansiyon ateroskleroz gibi birçok patolojiyi tetiklemektedir (12,13).

Fruktoz ve glukozun ikinci önemli metabolik farklılığı ise karaciğerdeki katabolizmalarıdır. Glukoz polimeri olan nişasta içeren, 120 kalorilik yaklaşık iki ince dilim ekmek tüketildiğinde, bunun %20'si karaciğerde, %80'i ise başta kaslar olmak üzere periferik dokularda tüketilmektedir. Karaciğerde tüketilen glukozun %98'i ATP ihtiyacının karşılanması ve glikojen depolarının doldurulmasında kullanılırken, geriye kalan %2 gibi çok küçük bir kısmı yağ asidi sentezine kanalize edilmektedir.

Yarı yarıya glukoz ve fruktozdan oluşan 120 kalorilik mısır şurubu tüketildiğinde ise, alınan fruktozun tamamı karaciğerde yağ asidi sentezine yönlendirilmekte, şurubta bulunan glukozun ise %20'si karaciğer işlevlerinde kullanılmakta, kalan %80 ise başta kaslar olmak üzere periferik dokular tarafından tüketilmektedir (Şekil 1).

Hazır gıdalara ilave edilen fruktoz şurubundaki fruktoz oranlarının %42-90 olduğu düşünüldüğünde, karaciğerde yağ sentezinin oldukça arttığı ve metabolik bir anarşiye (yağ asidi sentezinin artışıyla giden bir anarşi) yol açtığı bildirilmektedir (14,15).

	Karaciğer	Organlar, Kaslar
Glukoz (%50) →	12 kalori (%20)	48 kalori (%80)
Fruktoz (%50) →	60 kalori (%100)	0

Şekil 1: 120 Kalorilik %50 fruktoz ve %50 glukozdan oluşan mısır şurubunun karaciğerdeki metabolizması

Mısır nişastasından elde edilen ve monomer yapısında glukoz ve fruktoz içeren mısır şurubu, çok hızlı bir şekilde emilime uğramaktadır. Hâlbuki diyetle alınan ve glukoz polimeri olan nişasta ya da doğal kaynaklardan ya da rafine olarak tükettiğimiz sukroz'un sindirim ve emilimi için uzun bir süreç gerekmektedir.

Fruktozun Emilimi

Mısır şurubunda monomer yapıda bulunan fruktoz önce bağırsak epitel hücrelerine, fruktoza öncelik tanıyan glukoz taşıyıcısı V (GLUT5) aracılığı ile çok hızlı alınmakta, ardından da hücrenin kapiller bölgesine bakan GLUT2'ler sayesinde kapiller bölgeye geçmektedirler.

Fruktoz kapiller bölgeden vena portaya buradan da karaciğer hücrelerine (GLUT2'ler aracılığı ile çok hızlı bir şekilde alınmaktadır. Karaciğere hızla dolan fruktozun, katabolizması glukozu göre daha hızlı gerçekleşmekte ve asetil-KoA'lara kadar yıkılmakta, sonuç olarak da yağ asidi ve kolesterol sentezini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda mısır şurubundan zengin beslenme sonucu, yağ asidi ve kolesterol sentezlerinde yer alan kontrol enzimlerinin miktarlarının arttığı gösterilmiştir (15).

Karaciğerde artan yağ asidi sentezi sonrası bu yağ asitleri gliserol ile birleştirilerek, trigliserit haline getirilmektedir. Artan kolesterol ise kolesterol esteri formunda çok düşük dansiteli lipoprotein olarak adlandırılan Very Low Density Lipoprotein (VLDL) şeklinde paketlenmektedir. Aşırı miktarda üretilen bu

VLDL daha sonra kan dolaşımına aktarılmakta ve önce damar endoteline bağlı lipoprotein lipaz enzimi aracılığı ile Intermediate Density Lipoprotein'e (IDL) ardından da hepatik triaçilgliserol lipaz enzimi ile Low Density Lipoprotein'e (LDL) çevrilmektedir. Bu çevrimler sırasında ortama bol miktarda yağ asiti bırakılırken, bunlar doku ve organlar tarafından alınmakta (özellikle kas ve yağ dokusu) ve organ içi yağlanmaları beraberinde getirmektedir. Ayrıca artan LDL düzeyi ateroskleroz riskini de arttırmaktadır (16,17).

Gerek hayvan deneyleri gerekse de retrospektif olarak yapılan çalışmalarda fruktoz şurubu ilave edilmiş gıdaların tüketimine bağlı olarak ateroskleroz ve miyokart infarktüsü oranlarının arttığı gösterilmiştir (16-21).

Fruktoz Şurubu ve Civa

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde günlük mısır şurubu tüketiminin 50 gram civarında olduğu bildirilmektedir. Yüksek fruktoz içeren gıdaların (Örneklere göre değişmekle birlikte) 0,005-0,57 µg civa içerdiği gösterilmiştir. Mısır şurubunda bulunan civa fruktoz şurubunun üretiminde yer alan izolasyon aşamasında kullanılan kromatografi kolonlarından kaynaklanmakta ve engellenememektedir. ABD'de bulunan Çevre Koruma Ajansının (EPA: Environmental Protection Agency) civa için sınır değeri günlük 5,5 µg olarak belirtmektedir. Üst düzeyden hesaplandığında günlük yaklaşık 28-30 µg düzeyinde civa alınmakta, bu durum da üst sınırın 5 katı fazlasına ulaşıldığını göstermektedir (Tablo 1) (22).

Civanın tüm formları nörolojik yönden toksiktir. Ayrıca; saç, diş, tırnak kaybı, kas zayıflığı, böbrek fonksiyon bozukluğu, duygusal durum bozukluğu ve hafızanın zayıflaması gibi etkiler de göstermektedir. Metil civa gibi yağda çözünen organik civa bileşiklerini kan-beyin bariyerini geçerek beyine yerleşmektedir (22,23).

Tablo 1: Sık tüketilen fruktoz şurubu ilave edilmiş hazır gıdaların bazılarındaki civa miktarı (ppt:parts per trillion [10^{-12}]) (22).

Ürün adı	Total civa miktarı
Quaker Oatmeal to Go	350
Jack Daniel's Barbecue Sauce (Heinz)	300
Hershey's Chocolate Syrup	257
Kraft Original Barbecue Sauce	200
Nutri-Grain Strawberry Cereal Bars	180
Manwich Bold Sloppy Joe	150
Market Pantry Grape Jelly	130
Smucker's Strawberry Jelly	100
Pop-Tarts Frosted Blueberry	100
Hunt's Tomato Ketchup	87
Wish-Bone Western Sweet & Smooth Dressing	72
Coca-Cola Classic	62
Yoplait Strawberry Yogurt	60
Minute Maid Berry Punch	40
Yoo-hoo Chocolate Drink	30
Nesquik Chocolate Milk	30
Kemps Fat Free Chocolate Milk	30

Aşırı Fruktoz Tüketimi ve Ürik Asit

Fruktozun, glukoz ve diğer monomerlere göre daha hızlı katabolize edilmesinin nedeni fruktozu fosfatlayarak katabolik yola yönlendiren fruktokinaz enziminin fruktoza olan afinitesinin yüksekliğidir (24). Bu nedenle aşırı fruktoz tüketimi, fruktokinazın aktifleşmesine ve ortamdaki fosfat havuzunun tüketilmesine yol açmaktadır. Bunun sonucu olarak, hücre içinde AMP ve ADP gibi pürin nükleotidleri birikmekte, biriken bu pürin nükleotidleri de yıkılarak ürik asit artışına neden olmaktadır. Ürik asit molekülünün aşırı artması, eklem ve böbreklerde ürik

asit birikimi ile karakterize olan gut artriti ya da gut nefritine yol açmaktadır (25,26).

Aşırı fruktoz tüketimine bağlı ürik asit yüksekliği günümüzde hem çocukluk dönemi hem de erişkinlerde artış göstermektedir. Yapılan çalışmalarda fruktoz içeriği yüksek içeceklerden günde bir porsiyon tüketilmesinin gut riskini %45 arttırdığı; günlük iki ya da daha fazla porsiyonda ise riskin %85'e çıktığı belirtilmektedir (27).

Aşırı Fruktoz Tüketimi ve Kardiovasküler Hastalıklar

Ürik asit molekülünün artışı organizmada kısır döngüye yol açmakta, hipertansiyon ve böbrek yetersizliği gibi problemleri de beraberinde taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda, günde iki ya da daha fazla fruktoz şurubu içeren içecek alanlarda (330 mL ya da üzeri), kalp hastalığı riskinin %35 daha fazla olduğu belirlenmiştir (28-31).

Aşırı Fruktoz Tüketimi ve Tip-2 Diyabet

Yapılan çalışmalar, aşırı fruktoz tüketimi sonucu, organ içi yağlanma, vücut kitle indeksi ve insülin direncinin artışı, tip 2 diyabet etyolojisiyle ilişkilendirilmiştir (32-34).

Aşırı Fruktoz Tüketimi ve Karsinogenezis

Kanser hücreleri, hızlı olan metabolizmalarını sürdürebilmek için bol miktarda şekere ihtiyaç duymaktadırlar. Fruktoz en hızlı katabolize edilen şeker olduğu için kanser hücrelerinin en sevdiği şeker olarak belirtilmektedir. Aşırı fruktoz tüketimi ile pankreas kanseri arasında ilişki olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (35). Bunun muhtemel sebebi olarak da pankreasta bulunan GLUT II'ler gösterilmektedir. GLUT-II'ler aracılığı ile bol miktarda pankreasa alınan fruktoz, pankreas hücresinde metabolik anarşiye neden olmakta, ayrıca hızlı olan katabolizması ile birleştiğinde DNA gibi genetik materyalleri etkileyen serbest radikal artışına ve

hücresinin karsinogenez sürecine girmesine neden olmaktadır (36-37).

SONUÇ

Aşırı fruktoz tüketimi, fruktozun hızlı olan sindirimi ve katabolizması nedeni ile fruktozun öncelikle karaciğer ve pankreasta kullanımı artmaktadır. Bu durum, organlarda özellikle karbonhidrat metabolizmasında bir anarşiye yol açmaktadır. Bu anarşinin sonucu olarak birçok hastalık tetiklenmekte ve daha çocukluk dönemlerinde ürik asit yüksekliği, obezite, diyabet, hipertansiyon gibi problemlerle karşılaşmaktadır. Mısır nişastasından fruktoz şurubu üreten ve tüm dünyaya bunu pazarlayan ülkeler, neredeyse tüm gıdalara eklenen bu molekülün kullanımını kendi sınırları dahilinde kısıtlarken, ülkemizde de aynı hassasiyetin gösterilmesine ihtiyaç vardır. Böylece farkındalık oluşturularak bu ürünlerin kontrolünün sağlanması, çocukluk çağından başlayarak ortaya çıkabilecek birçok metabolik hastalığın, obezite, metabolik sendrom, karaciğer yağlanması, ateroskleroz, kalp hastalıkları ve hipertansiyonun önlenmesini sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Layman DK, Boileau RA, Erickson DJ, Painter JE, Shiue H, Sather C et al. A Reduced Ratio of Dietary Carbohydrate to Protein Improves Body Composition and Blood Lipid Profiles during Weight Loss in Adult Women. *J Nutr*. 2003;133(2):411-7. Doi:10.1093/jn/133.2.411
2. Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD et al. Efficacy and Safety of Low-Carbohydrate Diets. A Systematic Review. *JAMA*. 2003;289(14):1837-50.
3. White JS, Hobbs LJ, Fernandez S. Fructose content and composition of commercial HFCS-sweetened carbonated beverages. *Int J Obes*. 2015;39:176-82.
4. Walker RW, Dumke KA, Goran MI. Fructose content in popular beverages made with and without high-fructose corn syrup. *Nutrition*. 2014;30:928-35. Doi: 10.1016/j.nut.2014.04.003
5. Tappy L. Fructose-containing caloric sweeteners as a cause of obesity and metabolic disorders. *J Exp Biol*. 2018;221(Suppl 1). Doi:10.1242/jeb.164202
6. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063-75.
7. Preuss HG, Clouatre D, Swaroop A, Bagchi M, Bagchi D, Kaats GR. Blood Pressure Regulation: Reviewing Evidence for Interplay Between Common Dietary Sugars and Table Salt. *J Am Coll Nutr*. 2017;36(8):677-84.
8. Zavaroni I, Sander S, Scott S, Reaven GM. Effect of fructose feeding on insulin secretion and insulin action in the rat. *Metabolism*. 1980;29(10):970-3. Doi:10.1016/0026-0495(80)90041-4
9. Grodsky GM, Batts AA, Bennett LL, Vcella C, Mc Williams NB, Smith DF. Effects of carbohydrates on secretion of insulin from isolated rat pancreas. *Am J Physiol*. 1963;205:638-44.
10. Kyriazis GA, Soundarapandian MM, Tyrberg B. Sweet taste receptor signaling in beta cells mediates fructose-induced potentiation of glucose-stimulated insulin secretion. *PNAS*. 2012;109(8) E524-32. Doi:10.1073/pnas.1115183109
11. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607. Doi:10.2337/diab.37.12.1595
12. Ma X, Lin L, Yue J, Wu CS, Guo CA, Wang R et al. Suppression of ghrelin exacerbates hfcs induced adiposity and insulin resistance. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):e1302. Doi:10.3390/ijms18061302
13. Lin WT, Chan TF, Huang HL, Lee CY, Tsai S, Wu PW et al. Fructose-rich beverage intake and central

- adiposity, uric acid, and pediatric insulin resistance. *J Pediatr.* 2016;171:90-6.
14. Ibarra-Reynoso LDR, López-Lemus HL, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Effect of restriction of foods with high fructose corn syrup content on metabolic indices and fatty liver in obese children. *obes facts.* 2017;10(4):332-40. Doi:10.1159/000476069.
 15. Ko EA, Kim HR, Kim YB, Kim HS, Lee SH. Effect of High Fructose Corn Syrup (HFCS) Intake on the Female Reproductive Organs and Lipid Accumulation in Adult Rats. *Dev Reprod.* 2017;21(2):151-6. Doi:10.12717/DR.2017.21.2.151
 16. Goran MI, Dumke K, Bouret SG, Kayser B, Walker RW, Blumberg B. The obesogenic effect of high fructose exposure during early development. *Nature Reviews, Endocrinology* 2013;9:494-500. Doi:10.1038/nrendo.2013.108
 17. Couch SC, Crandell JL, Shah AS, Dolan LM, Merchant AT, Liese AD et al. Fructose Intake and Cardiovascular Risk Factors in Youth with Type 1 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(2):265-71. Doi: 10.1016/j.diabres.2013.03.013
 18. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:899-906. Doi:10.1093/ajcn/86.4.899
 19. Jameel F, Phang M, Wood LG, Garg ML. Acute effects of feeding fructose, glucose and sucrose on blood lipid levels and systemic inflammation. *Lipids in Health and Disease.* 2014,13:195. Doi:10.1186/1476-511X-13-195
 20. Goran MI, Dumke K, Bouret SG, Kayser B, Walker RW, Blumberg B. The obesogenic effect of high fructose exposure during early development. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013;9:494-500. Doi: 10.1038/nrendo.2013.108
 21. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest.* 2009;119(5):1322-34. Doi: 10.1172/JCI37385. Doi: 10.1172/JCI37385
 22. Dufault R, LeBlanc B, Schnoll R, Cornett C, Schweitzer L, Wallinga D et al. Mercury from chlor alkali plants: measured concentrations in food product sugar. *Environ Health.* 2009;8:2. Doi: 10.1186/1476-069X-8-2
 23. Dufault R, Schnoll R, Lukiw WJ, Leblanc B, Cornett C, Patrick L et al. Mercury exposure, nutritional deficiencies and metabolic disruptions may affect learning in children. *Behav Brain Funct.* 2009;5(44):1-15. Doi:10.1186/1744-9081-5-44
 24. Batt C, Phipps-Green AJ, Black MA, Cadzow M, Merriman ME, Topless R et al. Sugar-sweetened beverage consumption: a risk factor for prevalent gout with SLC2A9 genotypespecific effects on serum urate and risk of gout. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:2101-6.
 25. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, Le M et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62(10):3307-15. Doi:10.2337/db12-1814
 26. Wang DD, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Chiavaroli L, Ha V, Cozma AI et al. The effects of fructose intake on serum uric acid vary among controlled dietary trials. *J. Nutr.* 2012;142:916-23. Doi: 10.3945/jn.111.151951
 27. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(2):155-75. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2014.01.001>

28. Bray GA. Fructose: pure, white, and deadly? Fructose, by any other name, is a health hazard. *Diabetes Sci Technol.* 2010;4(4):1003-7.
29. Gui ZH, Zhu YN, Cai L, Sun FH, Ma YH, Jing J et al. Sugar-sweetened beverage consumption and risks of obesity and hypertension in chinese children and adolescents: a national cross-sectional analysis. *Nutrients.* 2017;9(12). Pii:e1302. Doi:10.3390/nu9121302
30. Di Nicolantonio JJ, O'Keefe JH. Hypertension due to toxic white crystals in the diet: should we blame salt or sugar? *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;59(3):219-25.
31. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(6):1144-54.
32. Kolderup A, Svihus B. Fructose metabolism and relation to atherosclerosis, type 2 diabetes, and obesity. *J Nutr Metab.* 2015;2015:823081 Doi: 10.1155/2015/823081
33. Goran MI, Ulijaszek SJ, Ventura EE. High fructose corn syrup and diabetes prevalence: A global perspective. *Global Public Health* 2013;8(1):55-64. Doi: 10.1080/17441692.2012.736257
34. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Andrews P, Lanaspa MA. Perspective: A Historical and Scientific Perspective of Sugar and Its Relation with Obesity and Diabetes. *Adv Nutr.* 2017;8(3):412-22.
35. Aune D, Chan DS, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC et al. Dietary fructose, carbohydrates, glycemic indices and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2536-46.
36. Douard V, Ferraris RP. The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake. *J Physiol.* 2013;591(2):401-14. Doi: 10.1113 /jphysiol.2011. 215731.
37. Tasevska N, Jiao L, Cross AJ, Kipnis V, Subar AF, Hollenbeck A et al. Sugars in diet and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer.* 2012;130(1):159-69. Doi: 10.1002/ijc.25990