

**Derleme Makale/Review Article****İştah, Besin Alımı ve Ağırlık Artışında Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Etkileri**

Seray Kabaran

Eastern Mediterranean University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics,
Famagusta, North Cyprus, Mersin 10 Türkiye**Özet**

Fruktoz günümüzde modern beslenmenin temel bileşeni haline gelmiştir. Fruktozun doğal kaynakları sukroz, bal, meyvelerdir. Bunun yanında yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMS), mısır nişastasının enzimatik işlemlerle glikoz ve ardından fruktoza dönüştürülmesiyle elde edilen, ucuz bir endüstriyel tatlandırıcıdır. YFMS gazlı içecekler, kek, bisküvi, dondurma gibi işlenmiş besinlerde tatlandırıcı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle YFMS içeren içeceklerin aşırı tüketiminin obezite prevalansının artmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Fruktozun sindirimi emilimi ve metabolizması glikozdan farklıdır. Aşırı fruktoz tüketimi insülin ve leptin direncine neden olabilmektedir. İnsülin ve leptinin besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesindeki anahtar sinyalleri, fruktozun enerji alımı ve ağırlık kazanımına neden olabileceğini göstermektedir. Ayrıca YFMS ile zenginleştirilmiş besinlerin sürekli tüketimi dopamin sentezini uyararak, keyif alma hissi sağlamakta, bu da bağımlılık davranışı geliştirerek aşırı yeme durumuna neden olabilmektedir. YFMS'nun tokluk hissi uyandırmadığı, bağımlılık yapabildiği ve yüksek tüketiminin hem obezite hem de karaciğer yağlanması riskini artırdığı belirtilmektedir. Ancak fruktoz iştah, enerji alımı ve vücut ağırlığında kısa sürede değişiklik oluşturmamakta, uzun süreli ve sürekli fruktoz alımının sağlık üzerinde olumsuz etkileri olabileceği vurgulanmaktadır. Fruktozun belirli sınırlar doğrultusunda kullanımını FDA (Food and Drug Administration; Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından güvenli olarak sınıflandırsa da, sağlık üzerindeki etkileri tartışılmaya devam etmektedir. Bu derleme yazıda fruktozun metabolizması ve özellikle YFMS tüketiminin iştah, besin alımı ve enerji dengesi üzerindeki etkileri ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler : Yüksek fruktozlu mısır şurubu; İştah; Enerji alımı; Obezite

The Effects of High-Fructose Corn Syrup on Appetite, Food Intake and Weight Gain

Abstract

Fructose has become a staple of modern nutrition. Natural sources of fructose include sucrose, honey, and fruits. In addition, high-fructose corn syrup (HFCS) is an inexpensive industrial sweetener obtained by enzymatically converting corn starch into glucose and then fructose. HFCS is widely used as a sweetener in processed foods such as carbonated drinks, cakes, biscuits, and ice cream. Excessive consumption of HFCS-containing beverages is thought to play a role in the increasing prevalence of obesity. The digestion, absorption, and metabolism of fructose differ from that of glucose. Excessive fructose consumption can lead to insulin and leptin resistance. Insulin and leptin, key signals in regulating food intake and body weight, suggest that fructose can cause increased energy intake and weight gain. Furthermore, continuous consumption of HFCS-enriched foods stimulates dopamine synthesis, providing a feeling of pleasure, which can lead to addictive behavior and overeating. It is stated that HFCS does not induce a feeling of satiety, can be addictive, and high consumption increases the risk of both obesity and fatty liver disease. However, fructose does not cause immediate changes in appetite, energy intake, and body weight; it is emphasized that long-term and continuous fructose intake may have negative effects on health. Although the FDA (Food and Drug Administration) classifies fructose use as safe within certain limits, its effects on health continue to be debated. This review article discusses the metabolism of fructose and, the effects of HFCS consumption on appetite, food intake, and energy balance.

Keywords: High fructose corn syrup; Appetite, Energy intake, Obesity

Giriş

Geçmiş yıllardan günümüze kadar tüketilen toplam şeker miktarının giderek yükseldiği görülmektedir. Fruktoz da altı karbonlu bir monosakkarit olup, basit şeker olarak tanımlanmaktadır. Fruktoz günümüzde modern beslenmenin temel bileşeni haline gelmiştir.¹ Fruktozun doğal kaynakları sukroz, bal, meyvelerdir. Bunun yanında yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMS), mısır nişastasının enzimatik işlemlerle glikoz ve ardından fruktoza dönüştürülmesiyle elde edilen, şeker pancarı şekerine (sukroz) göre daha ucuz ve tatlı bir endüstriyel tatlandırıcıdır. YFMS gazlı içecekler, kek, bisküvi, dondurma gibi işlenmiş besinlerde tatlandırıcı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır.²⁻⁴

YFMS'nun tokluk hissi uyandırmadığı, bağımlılık yapabildiği ve yüksek tüketiminin hem obezite hem de karaciğer yağlanması riskini artırdığı belirtilmektedir. Özellikle YFMS içeren içeceklerin aşırı tüketiminin obezite prevalansının artışında rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca fruktozun insülin direnci, hiperglisemi, tip 2 diyabet, ürik asit sentezi ve oksidatif stres üzerinde rolü olabileceği ve insan sağlığını olumsuz etkileyebileceği vurgulanmaktadır.^{5,6}

Fruktozun sindirimi Emilimi ve metabolizması glikozdan farklıdır. Fruktozun metabolizması de-novo lipogenezi arttırmaktadır. Bu nedenle fruktoz tüketimi, karaciğerde yağlanmaya ve trigliserit (TG) düzeylerinin artışına neden olarak insülin direncini ve tokluk sinyali veren leptinin direncini de tetiklemektedir. Fruktoz glikozdan farklı olarak, insülin salınımını uyarmamakta, bu nedenle leptin salınımını uyarmamakta ve ghrelin üretimini baskılamamaktadır. İnsülin ve leptinin besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesindeki anahtar sinyallerinde ortaya çıkan değişiklikler, fruktozun enerji alımı ve ağırlık kazanımına

neden olabileceğini göstermektedir.^{7,8} Hiperkalorik yiyeceklerle beslenme, beyin ödül sisteminin nörotransmitterlerinin aktivasyonuna neden olarak zevk ve keyif alma hissi ortaya çıkarmaktadır. Buna benzer olarak YFMS ile zenginleştirilmiş besinlerin sürekli tüketimi dopamin sentezini uyarak besinlerden keyif alma hissi sağlamaktadır. Bununla ilişkili olarak, aynı besinden tekrar zevk almak için, sürekli olarak besinin tüketimi tekrarlanmakta ve bu da bağımlılık geliştirerek aşırı yeme davranışına neden olabilmektedir.⁶

Yüksek fruktoz alımı hipotalamus, iskelet kası, karaciğer, kahverengi yağ dokusu ve beyaz yağ dokusu gibi organlarda çeşitli yollarla metabolik süreci etkileyerek obezite fenotipine ve metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunmaktadır.⁸⁻⁹ Ancak fruktoz iştah, enerji alımı ve vücut ağırlığında kısa sürede değişiklik oluşturmamakta, uzun süreli ve sürekli fruktoz alımının sağlık üzerinde olumsuz etkileri olabileceği vurgulanmaktadır. Araştırmalar şekerli içecekler ile alınan fruktoz miktarı ile obezite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir.⁹⁻¹⁴ Fruktozun belirli sınırlar doğrultusunda kullanımını FDA (Food and Drug Administration; Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından güvenli olarak sınıflandırılrsa da, sağlık üzerindeki etkileri tartışılmaya devam etmektedir.¹⁵ Bu derleme yazıda fruktoz alımı, fruktozun metabolizması ve özellikle YFMS tüketiminin iştah, besin alımı ve enerji dengesi üzerindeki etkileri ele alınmıştır.

Fruktoz ve Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu Tüketimi

Bal ilk kullanılan şeker çeşidi olup 18. yüzyıla kadar şeker tüketiminin oldukça düşük olduğu bilinmektedir. Daha sonra, 18-19. yüzyıllar arasında şeker tüketimi ciddi oranda artarak öncelikle çay ve kahveye şeker eklenmeye, sonrasında ise pasta tarzı besin üretiminde şeker kullanılmaya başlanmış ve 20. yüzyılda şeker beslenmedeki yerini almıştır.¹

Besin endüstrisinin gelişimi ile birlikte 1960'lı yıllarda yeni nişasta türlerinin üretimine başlanana kadar şeker çeşidi olarak sukroz kullanılmaktaydı.¹ Mısır nişastasının glikoza hidrolizasyonu ve glikozun fruktoza enzimatik isomerizasyonu ile 1967 yılında YFMS üretilmeye başlanmıştır.² Bununla birlikte, YFMS'nun tatlandırıcı olarak kullanımı 1978-1998 yılları arasında yükselmiş ve özellikle 1986 yılından itibaren yüksek fruktozlu düşük maliyetli mısır şurubu kullanımı yaygınlaşmıştır.²⁻⁴

Ortalama fruktoz alımının 1977-1978 yıllarında günde 37 gram (toplam alımın %8'i) olduğu tahmin edilmektedir.⁴ Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999-2004 yılları arasında yapılan ulusal anket verilerine göre, her iki cinsiyet ve tüm yaş grupları için ortalama günlük fruktoz alımı 49 g olup, bu da toplam enerji alımının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır.² Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş kapsamlı diğer bir çalışmada ortalama fruktoz tüketiminin günde 54,7 g (38,4–72,8 g) olduğu tahmin edilmekte ve toplam enerji alımının %10,2'sini oluşturduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca günde 72,8 g (toplam enerjinin %12,1'i) ile ergenlerde (12–18 yaş arasında) en yüksek düzeyde fruktoz alımının olduğu belirtilmektedir. Buna göre ergenlerin dörtte biri toplam aldığı enerjinin en az %15'ini fruktozdan karşılamaktadır.⁴

YFMS üretiminin artması ve içeceklerin tatlandırılmasında sık kullanılması ile günlük toplam enerji alımı artmaya başlamıştır. Günde yaklaşık 600 ml YFMS içeren içecek tüketimi ile ergenler 250 kkal ek enerji almaktadır. Batı tipi diyetlerde ise günümüzde fruktoz alımının 80-100 grama çıkabildiği göze çarpmaktadır. Bunun önemli bir kısmının işlenmiş besinler ve gazlı içeceklerin içerdiği YFMS ile ilişkili olduğu, doğal meyvelerden alınan fruktozun ise oldukça düşük miktarlarda kaldığı belirtilmektedir.^{3,6} Fruktozun en temel kaynağı şekerli içecekler (%30), ardından tahıllar (%22) ve meyve veya meyve suyu (%19) olarak sıralanmaktadır.⁴

Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu Kullanımı

Fruktoz meyve, taze ve hazır meyve suları, balda doğal olarak bulunan bir monosakkarittir. Ayrıca fruktoz glikoz ile beraber disakkarit olan sukrozu oluşturmaktadır.

Besin sanayide temel olarak kolalı içecekler ve diğer alkolsüz içecekler YFMS içermektedir. Bunlara ek olarak, YFMS kahvaltılık tahıllar, çikolata, kek, şekerleme, reçel, marmelat, jöle, pastane ürünleri, konserve meyvelerde de bulunmaktadır. Belirtildiği üzere günümüzde en önemli fruktoz kaynağı besin sanayisinde hazır besin üretiminde yaygın olarak kullanılan YFMS'dur. Bu gibi hazır besinlerin tüketimindeki aşırı artış nedeni ile, fruktoz tüketimi de buna paralel olarak artmıştır.¹⁻⁴

YFMS'nun en çok kullanılan formları; YFMS-42, YFMS-55'dir. Örneğin fruktoz şurubunun YFMS-55 formunda, %55 fruktoz, %42 glikoz ve %3 diğer tatlandırıcılar bulunmaktadır. Besin endüstrisinde YFMS-42 (%42 fruktoz içeren) işlenmiş besinler, kahvaltılık gevrekler, unlu mamüller ve bazı içeceklerde; YFMS-55 (%55 fruktoz içeren) ise kola, gazoz, soda gibi asitli içeceklerde yaygın olarak kullanılmaktadır.⁷

Besin üreticileri mısırdan elde edilen fruktoz şurubunu, genel olarak ucuz olması ve kolay elde edilmesi nedeni ile tercih etmektedirler. Ancak fruktozun bu denli yaygınlaşmasının başka nedenleri de vardır. Örneğin fruktoz sukrozdan daha güçlü bir tatlandırıcıdır. Sukroz 100 birim tatlılığa sahipken, bu değer fruktoz için yaklaşık 173 birim ve glikoz için sadece 74 birimdir. Sukroza göre YFMS'nun YFMS-42 formu 1.16, YFMS-55 formu 1.28 kat daha tatlıdır.²⁻⁴ Fruktoz kullanımının bu denli artmasının altında yatan bir başka gerçek de fruktoz metabolizması ile ilgilidir. Tadını fruktozdan alan yiyecek ve içecekler doyma hissini geciktirmekte, açlık hissini arttırmakta ve böylece daha çok tüketilmektedirler.⁶

Fruktoz Metabolizması ve Emilimi

Fruktoz kolayca emilen ve hızla metabolize olan bir monosakkarittir. Fruktoz vücuda alındıktan sonra bağırsakların fırçamsı kenarlarından pasif difüzyonla emilmekte ve fruktoza özel heksoz taşıyıcısı olan Glut5 ile portal dolaşıma geçmekte ve karaciğere taşınmaktadır. Fruktoz glikozdan farklı olarak, ATP hidrolizine ihtiyaç duymamakta ve sodyuma bağlı taşıyıcılardan bağımsız olarak emilmektedir.^{16,17}

Glikoz insülin düzeylerinde yükselme sağlayıp, pankreatik beta hücrelerde bulunan ve insülin ile artan Glut4 taşıyıcısı ile hücre içine taşınmaktadır. Ayrıca Glut5 taşıyıcısının pankreatik beta hücreler gibi beyinde de az miktarda bulunması, fruktozun beyine doyumluk sinyallerini iletmesini de engellemektedir.^{18,19}

Fruktoz metabolizması, glikoz ve yağ metabolizması üzerinde önemli etkilere sahiptir. Fruktoz karaciğerde fruktokinaz enzimi ile fruktoz-1-fosfata dönüşmekte, aldolaz B ile triozlar (dihidroksiaseton-P, gliseraldehit) ve gliseraldehid-3-P oluşmaktadır.^{18,19} Fruktozun karbon kısmı, gliseraldehid-3-P'dan aldolaz A ile, fruktoz 1-6-bis-P'a, daha sonra ise fruktoz-6-P ve glikoz-6-P'a dönüşerek glukoneogeneze katılmakta ve böylece glikoz oluşmaktadır. Bu nedenle fruktoz tüketimi sonrası dolaşımdaki glikoz düzeyince çok az, fakat ölçülebilir bir yükselme olmaktadır. Trioz-fosfatın bir kısmı da glikojene dönüşmektedir, bu nedenle fruktoz tüketimi sonrası hepatik glikojen depoları yükselmektedir.^{16,17}

Fruktoz, gliseraldehid 3-P'a dönüşümünden sonra glikolize de katılmakta, az miktarı pirüvata ve pirüvat dehidrogenaz enzimi ile mitokondride sitrat ve asetil-CoA'ya dönüşmektedir. Pirüvat CO₂ ve H₂O'ya da metabolize olmaktadır. Glikolize katılan fruktozun karbon kısmı aynı zamanda plazma laktat düzeylerinin de yükselmesine neden olmaktadır. Yaklaşık 45g fruktoz tüketimi sonrası plazma laktat düzeyleri glikoza göre 3 kat daha fazla yükselmektedir.^{16,17}

Son olarak fruktozun karbon kısmı, gliserol ve gliserol-3-fosfata ve hepatik de-novo lipogenez ile asetil CoA ve yağ asitlerine dönüşmekte, daha sonra gliserol ile birleşerek karaciğerde çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezi ile TG sentezine neden olmaktadır.^{16,17} Yaklaşık 10 hafta boyunca enerjinin %25'inin fruktozlu içecek ile sağlanması sonucu hepatik de-novo lipogenezin arttığı, VLDL ve TG düzeylerinin yükseldiği, glikoz tüketimi ile böyle bir etki gözlemlenmediği belirlenmiştir.²⁰

Glikoz alımı ile glikozun, karaciğerde glikojen olarak depolanması ve TG üretilmesi

fosfofruktozkinaz enzimi, ATP, sitrat ve insülin ile kontrol altında tutulurken, fruktozdan kontrol edilemez bir şekilde glikoz, glikojen, trigliserit, laktat, pirüvat oluşabilmektedir^{18,19}. Dört hafta boyunca 1.5 g/kg vücut ağırlığı fruktoz (%20) verilen sağlıklı erkeklerde, plazma TG seviyelerinin %36, VLDL-TG seviyelerinin %72, laktatın %49, glikozun %5.5 attığını belirtilmiştir.²¹ Ayrıca glikozun karbon kısmının yalnızca %1-3'ü de-novo lipogeneze katılıp ve TG oluşturmaya rağmen, fruktozdan oluşan palmitatın yaklaşık %30'u lipogeneze kullanılmaktadır.^{18,19}

Fruktozun Sağlık Üzerindeki Etkileri

Araştırmalar şekerli içecekler ile alınan fruktoz miktarı ile obezite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir.^{10,11} Özellikle fruktoz içeren içeceklerin tüketimi ile enerji alımı ve vücut ağırlığının arttığı belirtilmektedir.¹² Bu durum özellikle çocuklar ve adolesanların sağlığını tehdit etmektedir.¹⁴ Fruktoz tüketiminin artması ile fruktoza bağlı metabolik ve endokrin faktörlerin lipogeneze, hepatik insülin direnci, enerji dengesi üzerinde ortaya çıkardığı değişiklikler sonucunda iştah ve doyumluk üzerinde önemli etkisi olabileceği vurgulanmaktadır.⁷

İşlenmiş besinler ve içecekler yoluyla aşırı fruktoz tüketimi, çeşitli metabolik bozukluklarla ilişkisi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Aşırı fruktoz alımının çok sayıda hastalık ve sağlık sorunu ile patolojik ilişkisi bulunmaktadır. Obezite, insülin direnci, hiperglisemi, tip 2 diyabet ayrıca metabolik sendrom, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), ürik asit üretimi ve oksidatif stres gibi sağlık sorunları gelişiminin aşırı fruktoz tüketimi sonucu ortaya çıkabileceği vurgulanmaktadır. NAFLD terimi, alkol ile ilişkili olmayan (aşırı alkol tüketimi, hepatotoksik ilaçlar, toksinler, viral enfeksiyonlar, genetik karaciğer hastalıkları gibi nedenlerden kaynaklanmayan) karaciğer fonksiyon bozukluklarını ifade etmekte ve metabolik bozukluklar ve ilgili kardiyovasküler risklerle yeterince ilişkilendirilememektedir. Bu nedenle, 2020 yılında bu terimin Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD) olarak değiştirilmiştir. Günümüzde MASLD tanısı, en az bir kardiyometabolik risk faktörüne (örneğin obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi veya hipertansiyon) sahip bireylerde hepatik steatoz (yağlı karaciğer) ile karakterize bir dizi karaciğer rahatsızlığını ifade etmektedir.²²

Fruktoz metabolizması, glikozdan farklı olarak, ağırlıklı olarak karaciğerde gerçekleşmekte ve burada normal insülin düzenlemesini atlayarak de-novo lipogeneze yoluyla yağ sentezini artırmaktadır. Bu metabolik değişiklik NAFLD veya güncel tanımı ile MASLD gelişimine katkıda bulunmakta ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Ayrıca, fruktoz kaynaklı adenosin trifosfat tükenmesi, pürin yıkımını aktive ederek ürik asit seviyelerini artırmakta ve hiperürisemiye şiddetlendirmektedir. Fruktoz metabolizması sırasında reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi de oksidatif stresi tetikleyerek inflamasyonu ve hücre hasarı da uyartabilmektedir.^{5,17} Yapılan bir çalışmada toplam fruktoz alımında günde 20 g'lık bir artışın, proinflatuar belirteçlerin konsantrasyonlarında %1,5-%1,9'luk bir artış ve adiponektinde %3,5'lik bir azalma ile birlikte TG/HDL'de %5,9'luk bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir.³

Fruktoz ve İnsülin Direnci

Fruktozun metabolizması ile hepatik de-novo lipogeneze ile yağ asitlerinin artışı, hiperinsülinemi ve insülin direnci gelişiminde rol oynamaktadır.^{16,17} İnsülin direnci gelişimi ile de vücutta yağ depolanması artmakta ve obezite riski yükselmektedir. İnsülin sekresyonu, kan glikoz düzeyinin artması ile β hücrelerinin membranlarındaki Glut4 taşıyıcı proteinler tarafından uyarılmaktadır. Fruktoz ise beta-hücrelerden insülin salınımının uyarılmasında zayıf etkiye sahiptir, çünkü beta hücrelerde fruktoz taşıyıcı Glut5 düşük miktarlarda bulunmaktadır. Bu nedenle besinlerle alınan fruktoz, tokluk insülin salınımını uyarmamaktadır. Fruktoz transporterlarının eksikliği ile kan beyin bariyerini geçememesi, besin alımının ve enerji

dengesinin kontrolünde değişikliklere neden olmaktadır.¹⁸

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmanın sonucunda orta miktarlarda fruktoz ve sukrozun, benzer miktarlarda glikoza kıyasla sağlıklı erkeklerde karaciğer insülin duyarlılığını ve lipid metabolizmasını önemli ölçüde değiştirdiği belirlenmiştir.²³ On hafta boyunca pre-obez ve obez kadınlara aldıkları enerjinin %25'i kadar fruktozlu içecek verilerek açlık insülin ve glikoz düzeylerinin yükseldiği, insülin duyarlılığının azaldığı, fakat glikoz alan grupta böyle bir etki olmadığı saptanmıştır.²⁰

İki hafta boyunca YFMS ile tatlandırılmış içeceklerin tüketiminin, genç (18-40 yaş) yetişkinlerde (BKİ 18-35 kg/m²) insülin duyarlılığı üzerindeki doz-yanıt etkileri araştırılmıştır. Bunun sonucunda katılımcılar günlük enerji gereksinimlerinin %0'ını (aspartam: n=23), %10'unu (n=18), %17,5'ini (n=16) veya %25'ini (n=28) YFMS içeren içeceklerle karşıladıktan sonra, insülin duyarlılığında doza bağlı olarak azalma olduğu belirlenmiştir.²⁴ Normal ağırlıklı 12 kadının 2 gün boyunca aldıkları enerjinin %30'unun fruktozdan sağlanması ile kan insülin düzeyi %65 azalmıştır. Yüksek fruktoz içeren beslenme insülinin görevlerini bozmaktadır ve bu beslenme şeklinin devamı ile insülin direnci riski artmaktadır. Fruktoz kısa sürede insülin salınımını uyarmamasına rağmen, uzun süre yüksek fruktoz tüketimi ile insülin salınımı artmakta ve hiperinsülinemi ortaya çıkmaktadır.²⁵ Hallfrisch ve diğ. ortalama 39 yaşındaki erkeklerle (n=24) yaptıkları çalışmada toplam enerjinin %15'inin 5 hafta boyunca fruktozdan sağlanması ile açlık ve tokluk kan glikozunun ve insülin düzeylerinin hem sağlıklı hem de hiperinsülinemik bireylerde arttığını saptamışlardır. Bu etki nişasta verilen kontrol grubunda ise gözlemlenmemiştir.²⁶ Fruktoz alımının enerjinin yaklaşık %8-17 düzeylerine ulaşması ne yazık ki endişe uyandırmaktadır.²⁷

Non esteriye yağ asitleri ve kan TG düzeylerinin yükselmesi insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. İnsülin direnci sadece lipid metabolizması bozukluğu ile ilişkili olmayıp, diasilgliserol, yağ asil CoA ve seramidlerin artışı da insülin direncine neden olmaktadır. Karaciğerde bu metabolitlerin artışı karaciğer disfonksiyonuna neden olmakta ve insülin direnci oluşmaktadır. Bu metabolitlerin hücre içinde varlıkları insülin reseptör substrat 1'de (IRS-1) tirozin fosforilasyonu yerine, yüksek serin fosforilasyonuna neden olmaktadır. Bu nedenle de insülin sinyalleri azalmakta ve kaslarda veya karaciğerde insülin direnci gelişimi riski artmaktadır.²⁸ Ratlarda 28 gün yüksek fruktoz ile beslenme sonucu karaciğerde IRS-1 tirozin fosforilasyonunun %79 azaldığı ve böylece insülin direnci gelişim riskinin arttığı saptanmıştır.²⁹

Yüksek fruktoz tüketimi uzun dönemde yağ dokusu artışına ve daha fazla enerji alımına neden olarak, bireylerde insülin direnci gelişimini tetiklemektedir. Ağırlık kazanımı sonucunda, insülin sinyallerinin azalması ve leptin salınımının bozulması enerji dengesi kontrolünü bozmaktadır. Tüm bu hormonal ve fizyolojik değişiklikler enerji alımı, iştah kontrolü, ağırlık kazanımı ve insülin direnci ile ilişkilendirilmekte, ayrıca obeziteye zemin hazırlamaktadır.⁶⁻⁸

Fruktoz ve Vücut Ağırlığı Artışı

Dünyada obezite görülme sıklığının artması ile paralel olarak YFMS tüketiminin de arttığı göze çarpmaktadır. Bu nedenle fruktozun vücut ağırlığı artışıdaki etkisinin belirlenmesine yönelik yapılan araştırmalar da artış göstermiştir. Çalışmaların sonuçlarındaki tutarsızlıklar nedeni ile YFMS'nun potansiyel etkisi tartışma konusu olmaya devam etmektedir.⁸⁻¹⁵

Dünya genelinde çocukluk çağı obezitesi vakaları artmaya devam etmekte ve yaygınlığının, kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet gibi yetişkinlerde görülen bulaşıcı olmayan hastalıkların riskini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle, daha sağlıklı yaklaşımlar geliştirmek ve bu durumu tersine çevirmek için altında yatan beslenme ile ilgili nedenleri anlamak giderek daha da önem kazanmaktadır. Obezite gelişiminin, yüksek fruktoz alımıyla yakından ilişkili olabileceği düşünülmektedir, çünkü yüksek oranda lipojenik etkisi bulunan fruktozun aşırı tüketimi beyaz yağ dokusu birikimine yol açmakta ve inflamasyona, oksidatif

strese ve düzensiz adipokin salınımına neden olmaktadır. Ne yazık ki, fruktoz tüketimi son yıllarda önemli ölçüde artmıştır; bu durum, fruktozun genellikle hazır besinlere ve şekerli içeceklerle tatlandırıcı olarak eklenmesine bağlıdır⁸. Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmaya 10-19 yaş arası 5033 erkek ve 4400 kız dahil edilmiş ve yüksek miktarda şeker ilaveli gazlı içecek tüketimi, sağlıklı beslenme tercihleriyle ilişkili bulunmuştur. Özellikle erkeklerde şekerli gazlı içecek tüketimi, daha yüksek bel çevresi ve beden kütle indeksi (BKİ) ile korelasyon göstermiştir. Bu nedenle, şekerli içeceklerin tüketimini sınırlandırmak halk sağlığını korumak açısından büyük bir etkiye sahip olabilmektedir.³⁰

Yetişkinlerle yürütülen çalışmalar da YFMS tüketiminin ağırlık artışı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir^{20,31}. Stanhoper ve diğ.²⁰ 10 hafta boyunca fruktozlu içecek verilmesi ile pre-obeze ve obez kadınlarda ağırlık artışında anlamlı bir farklılık belirlenmemesine rağmen visceral yağlanmanın arttığını saptamışlardır. Tordoff ve diğ. tarafından 9'u kadın, 21'i erkek olan 30 yetişkin birey 2 gruba ayrılarak, bir gruba 3 hafta süresince 3 kkal enerji veren aspartamli soda ve diğer gruba 530 kkal içeren YFMS içeren soda verilmiştir. Bu araştırma sonucunda YFMS ile enerji alımı ortalama %13 artarak, kadınlarda ortalama 0.97 ± 0.25 kg, erkeklere 0.52 ± 0.23 kg ağırlık kazanımı gözlemlenmiştir.³¹ Bunlardan farklı olarak 55 araştırmanın sistematik derlemesi sonucu, pre-obeze ve obez bireylerde insülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı, hiperlipidemi gibi sorunlar ve iştahın düzenlenmesinde görevli hormon düzeylerindeki değişikliklere rağmen, fruktozun normal düzeylerde alımının vücut ağırlığında değişikliklere neden olmadığı belirlenmiştir.³² Sartorelli ve diğ. ise 30 yaş ve üzeri 475 erkek ve 579 kadını değerlendirerek yaptıkları kesitsel çalışmada yüksek fruktoz alımının bozulmuş glikoz toleransı ile ilişkili olduğunu, taze meyve tüketimi ile alınan fruktozun ise olumsuz bir etkisi olmadığını belirlemişlerdir.³³ Toplam 767 bireyin dahil edildiği 4 çalışmanın meta-analizine göre YFMS tüketiminin sukroza (sakkaroz) kıyasla daha yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyesiyle ilişkili olduğu, ancak antropometrik ölçümler ve diğer metabolik parametrelerde iki tatlandırıcı arasında anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiştir.³⁴

Glikozun besin alımı üzerindeki etkisine bakıldığında, ATP'nin AMP'ye oranının yükselmesi ile malonil CoA miktarının artması besin alımını baskılamaktadır. Fruktoz ise ters olarak ATP'ye ihtiyaç duymayarak, ATP'nin AMP'ye oranında azalmaya neden olmakta, AMPK aktivitesi ile malonil CoA düzeylerini düşürmekte, nöropeptid Y düzeyini yükseltmekte ve böylece besin alımını artırabilmektedir.^{35,36} Fruktoz metabolizması sonucunda insülin ve leptin salınımındaki değişiklikler de besin alımı artışı ve ağırlık kazanımına neden olabilmektedir.^{7,8} Bunlara ek olarak, fruktoz tüketimi ile nörotransmitter sentezinde ortaya çıkan değişimler, özellikle dopamin sentezi, besinlerden alınan keyif ve haz duygusu sonucunda da aşırı yeme durumunu ortaya çıkarabilmektedir.⁶

Fruktoz ve İştah Artışı

Besin alımı ve enerji dengesi, birçok besin ögesinin endokrin ve nöral sinyallerin merkezi sinir sistemine ve hipotalamusa sinyaller göndermesi ile düzenlenmektedir¹⁸. Sindirim sistemi, yağ dokusu ve beyinde üretilen sinyaller, iştah kontrolü, enerji harcaması, yeme davranışı ve vücut yağ dokusu miktarını belirlemektedir.³⁷

Fruktozun iştah ve besin alımı üzerindeki etkisi farklı mekanizmalarla açıklanmaktadır.⁶⁻⁸ Fruktoz ile tatlandırılmış yiyeceklerin aşırı tatlı olması ve lezzet olarak tercih edilir olması, bağımlılık benzeri davranışları tetiklemesi ve aşırı tüketilmesi bunlardan biridir.⁷ Bir diğeri de fruktozun metabolizması sonucu doyumluk hissi sağlamayarak kontrolsüz aşırı enerji ve besin alımına neden olması ile açıklanmaktadır. Bu etki fruktozun açlık ve tokluk hormonları üzerindeki etkisi ile ilişkilendirilmektedir. Fruktozun insülin, leptin ve ghrelin hormonlarının salınımı üzerinde değişikliklere neden olmasıyla enerji dengesi ve vücut ağırlığında yükselmeye neden olabileceğini göstermektedir.^{6,8}

Yüksek fruktozlu mısır şurubu ile zenginleştirilmiş besinlerin sürekli tüketimi, dopaminergic mezolimbik sistem üzerinde doğrudan bir etki yaratmakta ve dopamin sentezini

uyararak zevk hissi sağlamaktadır.^{6,38} Şeker, yağ ve tuz bakımından zengin yiyeceklerin beyin üzerindeki etkileri, kokain ve nikotin gibi bazı uyarıcı maddelere benzerdir. Bu anlamda, obez bireyler obez olmayan bireylere kıyasla yüksek enerji yoğunluğuna sahip yiyecekleri seçme eğilimindedir. Hiperkalorik besinlerle beslenme, beynin ödül sisteminin nörotransmitterlerinin aktivasyonuna neden olarak bir zevk hissi ortaya çıkarmaktadır. Bu his, tekrar zevk almak için sürekli olarak tekrarlanmakta ve bu da bağımlılık davranışı geliştirerek aşırı yeme davranışına neden olmaktadır. Bu besinlerin sürekli kullanımı, nöroadaptif değişikliklere ve artan reaktif toleransa neden olan besin bağımlılığı sürecini başlatmaktadır. Bu nedenle YFMSH içeren hazır besinlerin de aşırı yeme davranışına yol açtığı vurgulanmaktadır.⁶

Mideden salgılanan ghrelin besin alımını başlatan önemli bir hormondur. Öğün sırasında kolesistokinin, glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) tokluk hissi oluşturmakta ve besin alımını durdurmaktadır. Endokrin pankreastan salgılanan insülin, adipoz dokudan salgılanan leptin, ince bağırsaklardan salgılanan peptid YY (PYY) de iştah, besin alımı ve vücut ağırlığının korunmasında görev almaktadırlar. Açlık sinyallerinin aktivasyonu ve doyumluk sinyallerinin azalması sonucunda toplam enerji alımı ve vücut ağırlığı artış göstermektedir.³⁷

Kan glikoz düzeyi, iştah ve besin alımının kontrolünde rol oynamaktadır. İnsülin, pankreasın langerhans adacıklarındaki β hücrelerinden salgılanan ve kan glikoz düzeyini düşüren tek hormon olarak bilinmektedir. İnsülin sempatik sinir sistemi üzerine direkt etki ile besin alımını durduran bir etkiye sahiptir. İnsülin salınımını asıl uyaran kan glikoz düzeylerindeki yükselmedir.¹⁶⁻¹⁹ Fruktoz metabolizması sonucu kan glikoz düzeyinin yeterince yükselmemesi ve insülin salınımının artış göstermemesi, açlık ve doyumluk sinyallerinin salınımını olumsuz etkilemektedir.³⁹

Leptin, yağ dokusundan salgılanan ve enerji alımını azaltıp enerji harcamasını arttıran bir hormondur. Leptin enerji fazlalığı durumunda salgılanmakta ve doyumluk hissi oluşturarak besin alımını baskılamaktadır.³⁷ Leptin, açlık hormonu olan nöropeptid Y salınımını engellemekte, doyumluk hormonu olan pro-opiomelanokortinin salınımını sağlamakta ve besin alımını hormon düzeylerini etkileyerek baskılamaktadır. Vücut yağ dokusunun artması ile leptine karşı direnç oluşması hipotalamusta açlık sinyallerini arttırmaktadır. Leptin salınımının azalması veya leptin direnci hiperfaji ile ağırlık kazanımı ve obeziteye neden olmaktadır.⁴⁰

Leptin salınımı, insülin salınımına bağlı olarak düzenlenmektedir. Bu nedenle fruktoz tüketimi ile insülin salınımının uyarılmaması, leptin salınımının uyarılmasını da engellemektedir. Böylece fruktoz tüketimi düşük leptin seviyelerine neden olmaktadır.^{17,18} Leptin ve insülin konsantrasyonlarının azalmasına bağlı olarak fruktozun aşırı alımı ağırlık kazanımına neden olan bir faktör olarak gösterilmektedir.⁴¹ Teff ve diğ. 2 gün boyunca 12 normal ağırlıklı kadın ile yaptıkları çalışmada %30 glikoz veya YFMSH içeren bir içeceklerle öğünlerin servis edilmesinin, farklı hormonal ve metabolik cevaplara neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Glikoza göre YFMSH tüketimi sonrası, tokluk insülin seviyesi %65 daha düşük bulunmuştur. Tokluk leptin seviyeleri ise glikoza göre YFMSH tüketimi sonrası 12. saatte %33, 24. saatte ise %21 daha düşük bulunmuştur.²⁵

Ghrelin vücut kompozisyonunda rolü olan oreksijenik bir hormon olup, dolaşımda artan ghrelin vücut ağırlığı artışına neden olmaktadır. Ghrelin düzeyleri açlık sırasında en üst düzeye ulaşmakta, açlık ile besin alımını başlatmaktadır.³⁷ Kan ghrelin konsantrasyonu besin alımından hemen sonra düşmekte, besin alımı ile 2-3 saat boyunca baskılanmaktadır. Açlık ve tokluk kan glikoz, insülin ve leptin düzeyleri ghrelin ile ters ilişkilidir. Fruktoz ile insülin ve leptin salınımının azalması, ghrelinin düzeyinin artmasına neden olmaktadır. Bu durum YFMSH tüketimi ile ghrelin seviyelerinin yükselmesi ile besin alımının artacağını göstermektedir.⁴² Teff ve diğ.'nin yaptıkları çalışmaya göre, YFMSH ile kan ghrelin düzeylerinin baskılanma süresi oldukça düşük olmasına rağmen, glikoz tüketimi ile ghrelin düzeyleri 1-2 saat boyunca %30 oranında baskılanabildiği gösterilmiştir. Ghrelin düzeyinin YFMSH alımı ile kısa sürede tekrar yükselmesi sonucunda besin alımı tekrar artmakta ve bu da ağırlık kazanımına neden olabilmektedir.²⁵

Bu gibi kanıtlara rağmen çalışmalarda çelişkili sonuçlara rastlanmaktadır. Kan glikoz, insülin, leptin ve ghrelin düzeyleri benzer olan 30 kadın ile yürütülen bir çalışmada ilk görüşmede enerjinin %30'u YFMS veya sukroz içeren içeceklerden sağlanması ve ikinci görüşmede normal sınırlarda bu içeceklerin verilmesi sonucunda bireylerin enerji ve makro besin alımı ayrıca iştah düzeyleri benzer bulunmuştur.⁴³ Stanhope ve diğ. yaptıkları çalışmada 34 kişiyi değerlendirmiş, YFMS ve sukroz tüketiminden 24 saat sonra kan insülin, leptin, ghrelin ve TG düzeylerinin benzer olduğunu belirlemişlerdir.⁴⁴ Bu da YFMS'nun, sukroza göre özellikle kısa süreli endokrin ve metabolik etkilerinin farklı olmadığını göstermektedir.^{43,44} Benzer şekilde yaşları 20-29 arasında değişen 37 gönüllü ile yürütülen bir çalışmada öğle yemeği sırasında yemekle beraber tüketilen sukroz veya fruktoz ile tatlandırılmış kola tüketimi ile açlık, doyumluk ve kısa süreli enerji alımı arasında anlamlı bir farklılık belirlenememiştir.⁴⁵ On iki kişi ile yürütülen deneysel bir çalışmanın sonucuna göre sukroz ve YFMS'nun kısa sürede doyumluk, besin alımı ve ortalama iştah düzeyi arasında anlamlı farklılık göstermediği vurgulanmaktadır.⁴⁶

Fruktozun Günlük Önerilen Alım Miktarı

Fruktoz içeren şekerli içecekleri yüksek miktarda tüketen bireylerin obezite, metabolik sendrom, gut ve tip 2 diyabet geliştirme riskinin daha yüksek olduğu açıkça gösterilmiştir.^{47,48} Günde 25-40 gram arasında değişen orta miktarlarda diyetle fruktoz tüketimi güvenli kabul edilmektedir (meyve türüne göre değişecek şekilde 500-800 gram meyve). Meyve ve sebzelerde doğal fruktoz bulunmakta, bu nedenle meyve ve sebze tüketimi sadece minimal miktarda fruktoz alımı ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle meyveler ölçülü tüketildiğinde sağlıklı seçimleri oluşturduğu ve fruktoz alımına bağlı sağlık sorunu riski taşımadığı özellikle vurgulanması gereken önemli bir konudur.⁴⁹ Fruktozun doğal besin kaynakları (özellikle meyveler) sağlık üzerinde zararlı bir etkiye sahip olmasa da, fruktoz içeren şekerlerin (özellikle şekerli içecekler) özellikle günlük enerji alımını ciddi şekilde artırarak sağlık üzerinde zararlı etkilere sahip olduğu meta-analiz çalışmalarıyla gösterilmiştir.^{47,50}

Enerjinin 4-6 hafta boyunca %20-25'inin fruktozdan sağlanması ile iştah ve besin alımını kontrol eden hormon düzeylerinin etkilendiği, fakat enerjinin %4-12'sinin fruktozdan sağlanması ile lipid ve glikoz metabolizmasında herhangi bir değişiklik oluşmadığı belirtilmiştir.⁵¹ Fruktozun 0-50 g/gün arasında alımı orta, 51-100 g/gün arasında alımı yüksek, 101-150 g/gün arasında alımı ile çok yüksek olarak sınıflandırılmaktadır. Buna göre, 2000 kcal/gün enerji alımı durumunda 50 g/gün (enerjinin %10'u) düzeyinde fruktoz alımı kabul edilebilir değer olarak bildirilmiştir. Enerjinin %20'sinden fazlasının (≥ 100 g/gün) fruktoz veya diğer şeker çeşitlerinden karşılanması durumunda fruktozun potansiyel zararlı etkileri artabileceği gibi, enerjinin boş enerji kaynaklarından yüksek oranda karşılanması sonucu diğer mikronutrientlerin eksikliği de ortaya çıkabilmektedir.⁵²

Günde ≤ 50 g veya enerjinin ~ 10 'u kadar orta düzeyde fruktoz tüketiminin lipid ve glikoz kontrolü üzerinde zararlı bir etkisi olmadığı ve günde ≤ 100 g tüketiminin vücut ağırlığını etkilemediği belirtilmektedir. Bu miktarın üzerinde tüketim sonucunda ise çok sayıda metabolik bozukluğun ortaya çıkma riski artmaktadır. Sağlık otoriteleri, özellikle işlenmiş besinlerden gelen fruktozun sınırlandırılmasını önermektedir.⁷ Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER)'ne göre ilave şeker tüketiminin günlük enerjinin %10'undan fazlasını geçmemesi ve özellikle kronik hastalığı bulunan bireylerde %5'in altında olması önerilmektedir.⁵³ Ne yazık ki, adolesanların enerji ve besin alımlarının değerlendirilmesi ile aldıkları enerjinin 800 kkal'sinin şekerden karşılandığı ve bunun yaklaşık yarısını sukrozun oluşturduğu ve böylece günlük yaklaşık 100 g fruktoz alındığı belirlenmiştir.⁵⁴ Bunlara ek olarak, fruktozun sağlık üzerindeki etkilerinin net olarak aydınlatılabilmesi için daha fazla sayıda geniş örneklemli kaliteli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.⁵⁰

Sonuç ve Öneriler

Özellikle şekerli içeceklerden alınan fruktozun artmasıyla birlikte, obezite, karaciğer fonksiyon bozuklukları, dislipidemi ve hiperürisemi gibi metabolik bozukluklar dünya çapında daha yaygın hale gelmiştir. YFMŞ tüketiminin artması sonucu fruktoza bağlı metabolik ve endokrin cevaplarda ortaya çıkan değişiklikler, lipogenez ve insülin direncine neden olabilmektedir. Ayrıca YFMŞ alımı ile iştah ve doyumluk üzerinde etkisi olan insülin, leptin ve ghrelin gibi hormonların salınımının bozulması günlük enerji alımını artırmaktadır. Bunlara ek olarak, YFMŞ ile aşırı yeme davranışı ve bağımlılık benzeri yeme davranışlarının da artabileceği öne sürülmektedir.

Bu gibi metabolik, endokrin ve fizyolojik değişikliklerin uzun süreli ve yüksek miktarlarda fruktoz içeren besinlerin tüketilmesi sonucu ortaya çıkacağı vurgulanmaktadır. Bu nedenle fruktozun doğal olarak sebze ve meyvelerden sağlanan formu ile az miktarlarda tüketiminin sağlık üzerinde zararlı etkilere neden olmayacağı belirtilmektedir. Bu nedenle tüm şeker çeşitlerinin kullanımı sınırlandırılmalı, fruktoz dahil toplam basit şeker tüketimi ile alınan enerji, günlük alınan enerjinin %10'undan fazla olmamalıdır. Fruktoz ve/veya YFMŞ'nun orta düzeyde alımının iştah, besin alımı ve obezite üzerindeki potansiyel etkilerinin net olarak belirlenebilmesi için daha objektif meta-analiz çalışmalarına veya daha fazla sayıda randomize plasebo kontrollü klinik araştırmalara gereksinim duyulmaktadır,

Aşırı fruktoz alımının, özellikle YFMŞ içeren içecek tüketimine bağlı olarak çocukluk çağı obezitesi prevalansını artırdığı belirtilmektedir. Bu nedenle yüksek fruktoz ve/veya basit şeker alımını sınırlandırmaya yönelik ulusal stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Buna bağlı olarak hem fruktozun aşırı alımının sağlık üzerindeki etkilere karşı, hem de tüketim miktarının bilinçli olarak kontrol edilebilmesine karşı topluma farkındalık kazandırılması önerilmektedir. Hem çocuklar ve adolesanların hem de ebeveynlerin beslenme eğitimleri ile desteklenerek bilinçli tüketiciler olmaları hedeflenmeli ayrıca besin etiket bilgisini okuma alışkanlığı kazandırılması hedeflenmelidir.

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Assoc. Prof. Dr Seray Kabaran, Eastern Mediterranean University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Famagusta, Northern Cyprus, Mersin-10 Türkiye, E-mail: seray.kabaran@emu.edu.tr

Kaynaklar

1. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: recent results and their potential implications. Ann N Y Acad Sci. 2010;1190:15-24.
2. Marriott BP, Cole N, Lee NE. National estimates of dietary fructose intake increased from 1977 to 2004 in the United States J Nutr. 2009; 139 (6): 1228-35.
3. Li X, Joh HK, Hur J, Song M, Zhang X, Cao Y, et al. Fructose consumption from different food sources and cardiometabolic biomarkers: cross-sectional associations in US men and women. Am J Clin Nutr. 2023; 117: 490–498.
4. Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM. Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Medscape J Med. 2008 9;10(7):160.
5. Baharuddin B. The impact of fructose consumption on human health: effects on obesity, hyperglycemia, diabetes, uric acid, and oxidative stress with a focus on the liver. Cureus 2024 16(9): e70095.
6. Torres-Valadez R, Sandoval-Parra MG, and Zepeda Carril EA. Obesity and food addiction: consumption of high-fructose corn syrup and the effectiveness of clinical-nutritional management. Clin Res. 2020; 1(1): 01.
7. Rizkalla SW. Health implications of fructose consumption: A review of recent data. Nutr Metab. 2010, 7:82.
8. Azevedo-Martins AK, Santos MP, Abayomi J, Ferreira NJR, Evangelista FS. The impact of excessive fructose intake on adipose tissue and the development of childhood obesity. Nutrients. 2024; 25,16(7):939.
9. Nakagawa T, Johnson RJ. Do not overlook the role of fructose in obesity. Nat Metab 2025; 7: 3.
10. Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. Physiol Rev 2010; 90: 23–46.
11. Carvalho CT, Souza ZM, Arbex N, Sá D, de Souza Rodrigues LC, de Sá DAR, et al. The role of fructose in public health and obesity. Health, 2018; 10: 434-441.

12. Baumann A, Brandt A, Bergheim I. Fructose, a trigger of metabolic diseases?—a narrative review. *Explor Dig Dis.* 2022;1:51–71.
13. Bray GA. Fructose: should we worry? *Int J Obesity* 2008; 32: 127–131.
14. Collison KS, Zaidi MZ, Subhani SN, Al-Rubeaan K, Shoukri M, Al-Mohanna FA. Sugar-sweetened carbonated beverage consumption correlates with BMI, waist circumference, and poor dietary choices in school children. *BMC Public Health* 2010; 10:234.
15. Sievenpiper JL, Purkayastha S, Grotz VL, Mora M, Zhou J, Hennings K, Goody CM, Germana K. Dietary guidance, sensory, health and safety considerations when choosing low and no-calorie sweeteners. *Nutrients.* 2025; 17(5):793.
16. Baharuddin B. The metabolic and molecular mechanisms linking fructose consumption to lipogenesis and metabolic disorders. *Clinical Nutrition ESPEN* 2025; 69: 63-68.
17. Geidl-Flueck B and Gerber PA. Fructose drives de novo lipogenesis affecting metabolic health. *J Endocrinol.* 2023; 257: e220270.
18. Schaefer EJ, Gleason JA, Dansinger ML. Dietary fructose and glucose differentially affect lipid and glucose homeostasis. *J Nutr.* 2009; 139(6):1257S-1262S.
19. Tappy L. Fructose-induced alterations of glucose and lipid homeostasis: progressive organ dysfunction leading to metabolic diseases or mere adaptive changes? *Am J Clin Nutr.* 2020; 111: 244-24.
20. 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 Investigation* 2009; 119: 1322–1334.
21. Lee KA, Faeh D, Stettler R, Ith M, Kreis R, Vermathen P, et al. A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr,* 2006;84:1374 –1379.
22. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J. Hepatol.* 2020, 73: 202–209.
23. Aeberli I, Hochuli M, Gerber PA, Sze L, Murer SB, Tappy L, et al. Moderate amounts of fructose consumption impair insulin sensitivity in healthy young men: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36(1):150-6.
24. Sigala DM, Hieronimus B, Medici V, Lee V, Nunez MV, Bremer AA, et al. The dose-response effects of consuming high fructose corn syrup-sweetened beverages on hepatic lipid content and insulin sensitivity in young adults. *Nutrients.* 2022; 14(8):1648.
25. Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2004;89:2963-2972.
26. Hallfrisch J, Ellwood KC, Michaelis OE. Effects of dietary fructose on plasma glucose and hormone responses in normal and hyperinsulinemic men. *J Nutr,* 1983; 113: 1819–1826.
27. Duffey KJ, Popkin BM. High-fructose corn syrup: is this what's for dinner? *Am J Clin Nutr,* 2008;88:1722–1732.
28. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest,* 2000;106:171–176.
29. Bezerra RM, Ueno M, Silva MS, Tavares DQ, Carvalho CR, Saad MJ. A high fructose diet affects the early steps of insulin action in muscle and liver of rats. *J Nutr,* 2000;130:1531–1535.
30. Collison KS, Zaidi MZ, Subhani SN, Al-Rubeaan K, Shoukri M, Al-Mohanna FA. Sugar-sweetened carbonated beverage consumption correlates with BMI, waist circumference, and poor dietary choices in school children. *BMC Public Health.* 2010;10:234.
31. Tordoff MG, Alleva AM. Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. *Am J Clin Nutr,* 1990;51:963–969.
32. Dolan LC, Potter SM, Burdock GA. Evidence-based review on the effect of normal dietary consumption of fructose on blood lipids and body weight of overweight and obese individuals. *Critical Rev Food Sci Nutr.* 2010;50:889–918.
33. Sartorelli DS, Franco LJ, Gimeno SGA, Ferreira SRG, Cardoso MA. Dietary fructose, fruits, fruit juices and glucose tolerance status in Japanese Brazilians. *Nutr Metabol Cardiovas Dis.* 2009;19:77-83.
34. Li X, Luan Y, Li Y, Ye S, Wang G, Cai X, et al. The effect of high-fructose corn syrup vs. sucrose on anthropometric and metabolic parameters: A systematic review and meta-analysis. *Front. Nutr.* 2022; 9:1013310.
35. Lane MD, Cha SH. Effect of glucose and fructose on food intake via malonyl-CoA signaling in the brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009;382:1–5.
36. Cha SH, Wolfgang M, Tokutake Y, Chohann S, Lane DM. Differential effects of central fructose and glucose on hypothalamic malonyl-CoA and food intake. *PNAS,* 2008;105:16871–16875.
37. Twyman RM. Hormonal signaling to the brain for the control of feeding energy balance. *Encyclopedia of Neuroscience* 2009;4:1201-1206.

38. Monar F, Vanessa G, Cruz S, Calderon C, Ernesto M, Mindful Eating: a deep insight into fructose metabolism and its effects on appetite regulation and brain function, *J Nutr Metabol*, 2025; 5571686, 13
39. Moran TH. Fructose and Satiety. *J. Nutr.* 2009; 139: 1253–1256.
40. Lindqvist A, Baelemans A, Albertsson CE. Effects of sucrose, glucose and fructose on peripheral and central appetite signals. *Regulatory Peptides*. 2008;150:26–32.
41. Melanson KJ, Angelopoulos TJ, Nguyen V, Zukley L, Lowndes J, Rippe JM. High-fructose corn syrup, energy intake, and appetite regulation. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1738–1744
42. Varela L, Vazquez MJ, Cordido F, Nogueiras R, Vidal-Puig A, Dieguez C, Lopez M. Ghrelin and lipid metabolism: key partners in energy balance. *Journal of Molecular Endocrinology* 2011, 46 (2): 43-63
43. Melanson KJ, Zukley L, Lowndes J, Nguyen V, Angelopoulos TJ, Rippe JM. Effects of high-fructose corn syrup and sucrose consumption on circulating glucose, insulin, leptin, and ghrelin and on appetite in normal-weight women. *J Nutr*. 2007;23:103–112.
44. Stanhope KL, Griffen SC, Bair BR, Swarbrick MM, Keim NL, Havel PJ. Twenty-four-hour endocrine and metabolic profiles following consumption of high-fructose corn syrup, sucrose, fructose, and glucose-sweetened beverages with meals. *Am J Clin Nutr*, 2008;87: 1194-203.
45. Monsivais P, Perrigue MM, Drewnowski A. Sugars and satiety: does the type of sweetener make a difference?. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:116 –123.
46. Akhavan T, Anderson GH. Effects of glucose-to-fructose ratios in solutions on subjective satiety, food intake, and satiety hormones in young men. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1354–63.
47. Ter Horst KW, Schene MR, Holman R, Romijn JA, Serlie MJ. Effect of fructose consumption on insulin sensitivity in nondiabetic subjects: a systematic review and meta-analysis of diet-intervention trials. *Am J Clin Nutr*. 2016, 104:1562-76.
48. Li Z, Fan X, Gao F, et al. Fructose metabolism and its roles in metabolic diseases, inflammatory diseases, and cancer. *Mol Biomed* 2025; 6: 43
49. Agarwal V, Das S, Kapoor N, Prusty B, Das B. Dietary fructose: a literature review of current evidence and implications on metabolic health. *Cureus*. 2024;16(11):e74143.
50. Choo VL, Vigiliouk E, Mejia SB, et al. Food sources of fructose-containing sugars and glycaemic control: systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies. *BMJ*. 2018, 363:k4644.
51. Schaefer EJ, Gleason JA, Dansinger ML. Dietary fructose and glucose differentially affect lipid and glucose homeostasis. *J Nutr*, 2008;139:1257–1262.
52. Livesey G. Fructose ingestion: Dose-dependent responses in health research. *J Nutr*. 2009; 139:1246–1252.
53. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER)-2022. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara 2022.
54. Dwyer JT, Evans M, Stone EJ, Adolescents' eating patterns influence their nutrient intakes. *J Am Diet Assoc*, 2001;101:798–802.