

**TÜM YAŞ GRUPLARININ MARUZ KALDIĞI EN TATLI KİMYASAL:
“MISIR NİŞASTASI BAZLI FRUKTOZ ŞURUBU” KBRN AJANI OLABİLİR Mİ?**

Prof.Dr. Hakan Boyunağa

Ankara Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD. Öğretim üyesi

KBRN'nin K'sı:

KBRN'nin K'sı yani Kimyasal tehditler tanım olarak üç ana başlık altında toplanmaktadır. Bunlar;

1-Kimyasal ajanlarının terör ya da savaşlarda kullanılması ile oluşan tehditler

2-Toksik endüstriyel kimyasal ajanların, kazalar ya da sabotajlar nedeni ile çevreye yayılması ile oluşan tehditler ve

3-Evlerde değişik amaçlarla kullanılan, tehlikeli kimyasal maddelerin oluşturduğu tehditlerdir.

Aslında karşı karşıya kaldığımız kimyasal tehditler incelendiğinde, KBRN kapsamında ifade edilen kimyasal tanımı oldukça sınırlı kalmaktadır. Özellikle son 30-40 yılda işlenmiş gıdalara ilave edilen kimyasal katkı maddelerinin organizmamızda yaptığı hasarlar göz önüne alındığında, bunların nasıl olup da KBRN tanımında yer almadığı, üzerinde ciddi olarak düşünülmesi gereken bir durumdur.

İşlenmiş Gıdalara İlave Edilen En Tehlikeli 7 Kimyasal Katkı Maddesi:

İleri düzeyde işlenmiş gıdalar market raflarının neredeyse %85-90'ını oluşturmaktadır. Bu ürünlerin üretiminde gerek albenisini, gerekse de raf ömrünü arttırmak amacıyla en sık ve tehlikeli 7 tane katkı maddesi ön plana çıkmaktadır.

- Yapay tatlandırıcılar,
- Yapay gıda boyaları,
- Mono sodyum glutamat,
- Yapay koku vericiler,
- Koruyucu katkı maddeleri,
- Sentetik trans yağlar
- Yüksek fruktozlu mısır şurubu (en fazla kullanılan katkı maddesi olup tüm dünyada sıklıkla “high fructose corn syrup” (HFCS) olarak adlandırılmaktadır.

Resim 1: Sıklıkla gıdalara ilave edilen kimyasal katkılar



Gıdalarda En Sık Kullanılan Kimyasal Katkı Maddesi: HFCS

HFCS; hamburger ekmeğinden, turşuya, hazır reçellerden soft içecek olarak adlandırılan gazlı içeceklere, market raflarında gördüğümüz ürünlerin neredeyse % 80-85'inde kullanılan kimyasal bir katkı maddesidir. Bu ürünün bu denli yoğun kullanılmasının başında oldukça ucuza elde edilmesi, ilave edildiği ürünlerin raf ömrünü uzatması ayrıca ürünün rengini ve görünümünü daha parlak ve canlı hale getirerek albenisini arttırmasından kaynaklanmaktadır.

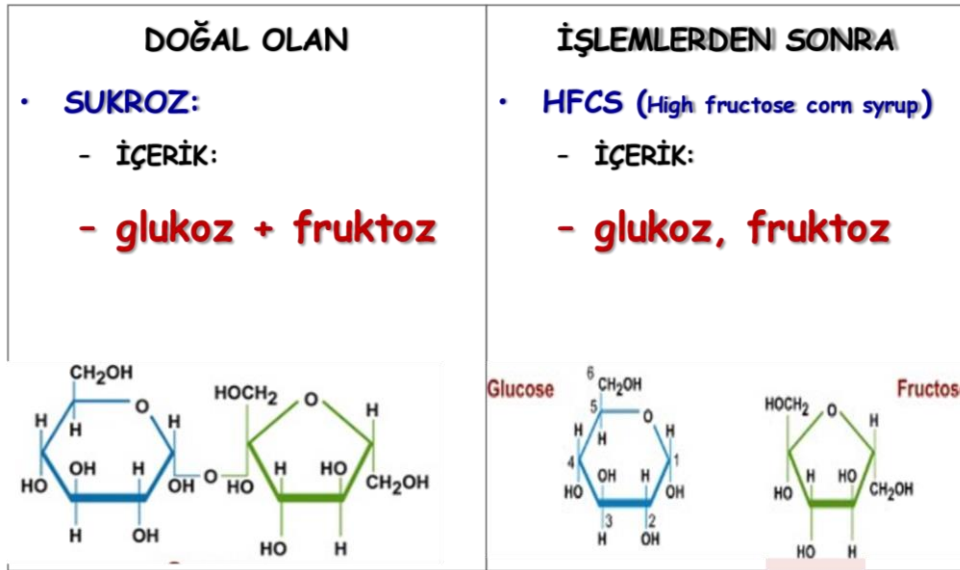
Fruktoz şurubu, meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunan fruktozdan farklıdır?

Fruktoz ister HFCS yapısında, ister sebze ve meyvelerde, moleküler yapı olarak farklı değildir. Ancak, HFCS yapısının üretim sürecinde, civa ya da karbonil bileşikleri ile kontaminasyonu, ticari avantajlarından dolayı aşırı miktarda alınan fruktozun, metabolizmada oluşturduğu anarşi ve kullanılan mısırın genetiği değiştirilmiş ürün olması ciddi sıkıntılara neden olmaktadır.

Pancar Şekeri Sukroz'dan, HFCS'a geçiş:

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 (Şekil-1).

Şekil-1



1960'lardan itibaren artan şeker tüketiminin bir sonucu olarak yeni şeker kaynakları gündeme gelmiş ve bu arayışın bir sonucu olarak da mısır, pirinç ya da buğday nişastasından fabrika ortamında kimyasal ve enzimatik işlemlerle elde edilen Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu (HFCS) 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'i karbonhidratlardan (özellikle de kompleks karbonhidratlardan) gelmesi, bunun da % 75-80'ini glukoz, % 6,75-13'ünü ise fruktozun oluşturması önerilmektedir. 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.

Fruktoz şurubunun neredeyse tüm hazır gıdalarda, bu kadar yüksek oranda kullanılmasının başlıca nedenleri; daha ucuza elde edilmesi, fruktozun tatlılık oranının yüksek olması ayrıca ilave edildiği gıdaların raf ömrünü uzatması ve gıdaya daha canlı ve parlak görünüm kazandırması gibi ticari avantajlarından kaynaklanmaktadır.

FRUKTOZ VE GLUKOZUN METABOLİK FARKLILIKLARI:

Glukoz ve fruktozun metabolik etkileri birbirlerinden önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Öncelikle sindirim sonucu kana geçen glukoz insülin salgısına neden olmakta ve beynin hipotalamus bölgesinde bulunan tokluk merkezi uyarılmaktadır. Bu uyarılma sonucu tokluk hissi oluşturan leptin salgılanmaktadır.

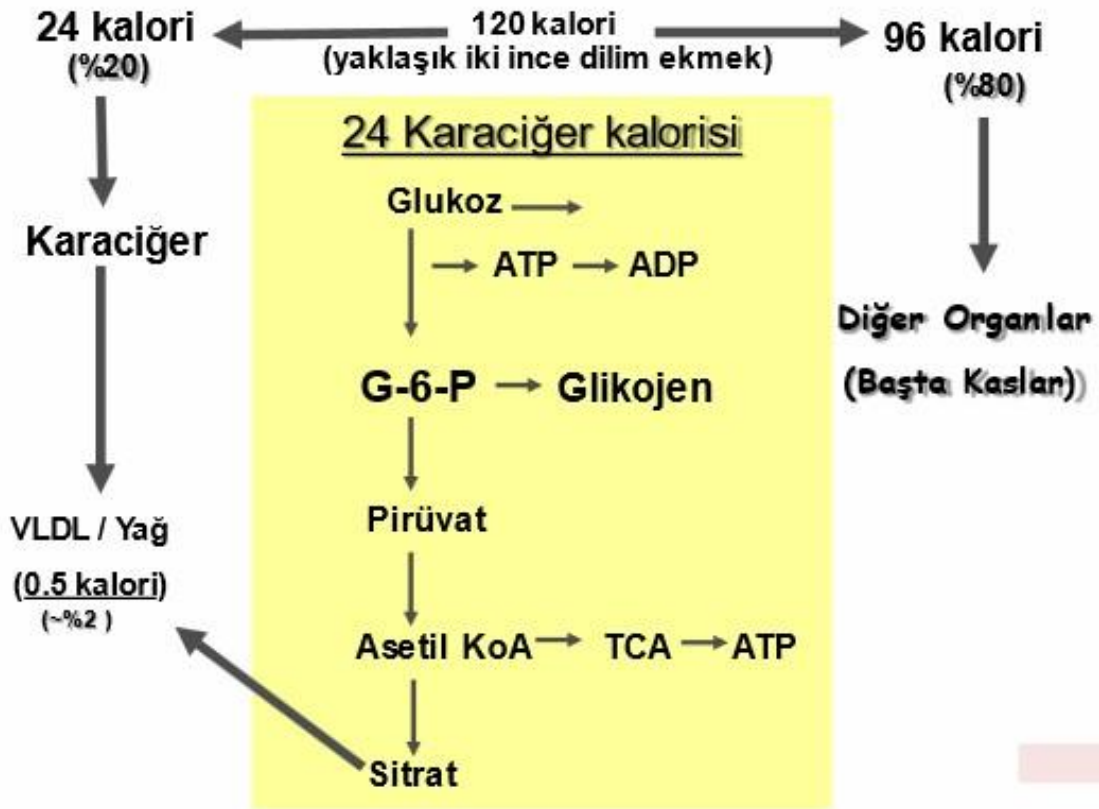
İnsülin ayrıca açlıkta, midede asit salgısından sorumlu olan hücrelerden kaynaklanan ghrelin adlı hormonun salınımını durdurmaktadır. Ghrelin açlık hissi oluşturmakta ve kişinin daha fazla besin almasına yol açmaktadır. Sonuç olarak,

kana geçen glukoza bağlı olarak insülin salınması ve ardından tokluk hissinin uyarılması, aşırı yemenin önüne geçmektedir.

Fruktoz ise insülin salgısını sağlayamamakta ve kişi tokluk hissine ulaşamadığı için yemeğe devam etmektedir. Tokluk hissinin alınamaması aşırı yemeğe ve sonuç olarak da organ içi yağlanma, obezite, insülin direnci, hipertansiyon damar sertliği gibi birçok patolojiyi tetiklemektedir.

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 perifer dokularda tüketilmektedir. Glukozdan gelen, %20'lik karaciğer kalorisinin de %98'i karaciğerde ATP eldesinde, glikojen depolarının doldurulması gibi işlevlerde kullanılırken ancak % 2'si karaciğerde yağ asidi sentezine yönlendirilmektedir (Şekil-2).

Şekil 2: Glukozun kanalizе olduğu katabolik yollar



Yarı yarıya glukoz ve fruktozdan oluşan 120 kalorilik mısır şurubu tüketildiğinde ise, alınan fruktozun tamamı karaciğerde yağ asidi sentezine yönlendirilmekte, şurupta bulunan glukozun ise %20'si karaciğer işlevlerinde kullanılmakta, kalan %80'i ise başta kaslar olmak üzere periferik dokular tarafından tüketilmektedir (Şekil 3).

Şekil 3: 120 Kalorilik %50 fruktoz %50 glukoz dan oluşan mısır şurubunun karaciğerdeki metabolizması.



Hazır gıdalara ilave edilen fruktoz şurubundaki fruktoz oranlarının %42-90 olduğu düşünüldüğünde, karaciğerde yağ sentezinin oldukça arttığı ve metabolik bir anarşiye yol açtığı bildirilmektedir.

Mısır nişastasından elde edilen ve monomer yapıda glukoz ve fruktoz içeren mısır şurubu, çok hızlı bir şekilde emilime uğramaktadır. Halbuki 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 EMİLİMİ

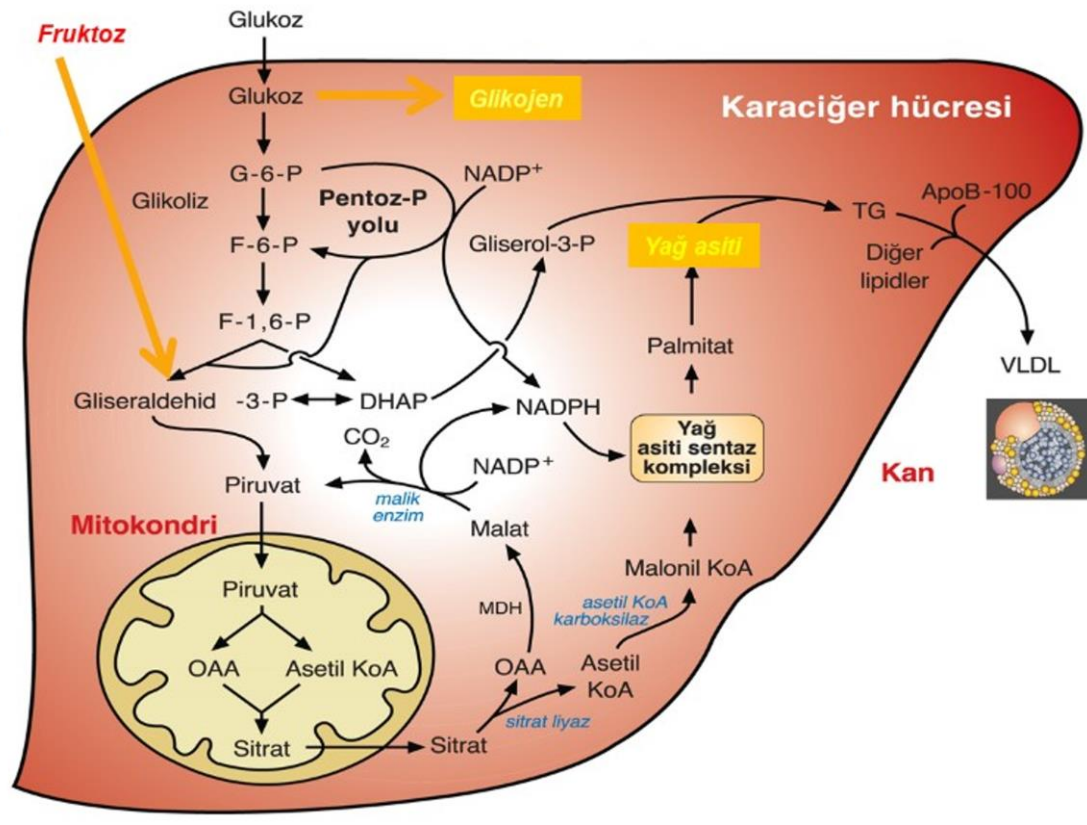
Mısır şurubunda monomer yapıda bulunan fruktoz önce barsak epitel hücrelerine, fruktoza öncelik tanıyan glukoz taşıyıcısı-V (GLUT5) aracılığı ile çok hızlı alınmakta, ardından da hücrenin kapiler bölgesine bakan GLUT2'ler sayesinde kapiler bölgeye geçmektedirler. Fruktoz kapillerler bölgeden vena portaya buradan da karaciğere GLUT2'ler aracılığı ile dolmaktadır.

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.

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 VLDL (Very Low Density Lipoprotein) şeklinde paketlenmektedir. Aşırı miktarda üretilen bu VLDL daha sonra kan dolaşımına aktarılmakta ve önce damar endoteline bağlı lipoprotein lipaz enzimi aracılığı ile IDL'ye ardından da hepatik triaçilgliserol lipaz enzimi ile LDL'ye çevrilmektedir (Şekil-4).

Şekil-4



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 de ateroskleroz (damar sertliği) riskini de arttırmaktadır.

Gerek hayvan deneyleri gerekse retrospektif olarak yapılan çalışmalarda fruktoz şurubu ilave edilmiş gıdaların tüketimine bağlı olarak ateroskleroz ve miyokard infarktüs oranlarının arttığı gösterilmiştir (Resim-2).

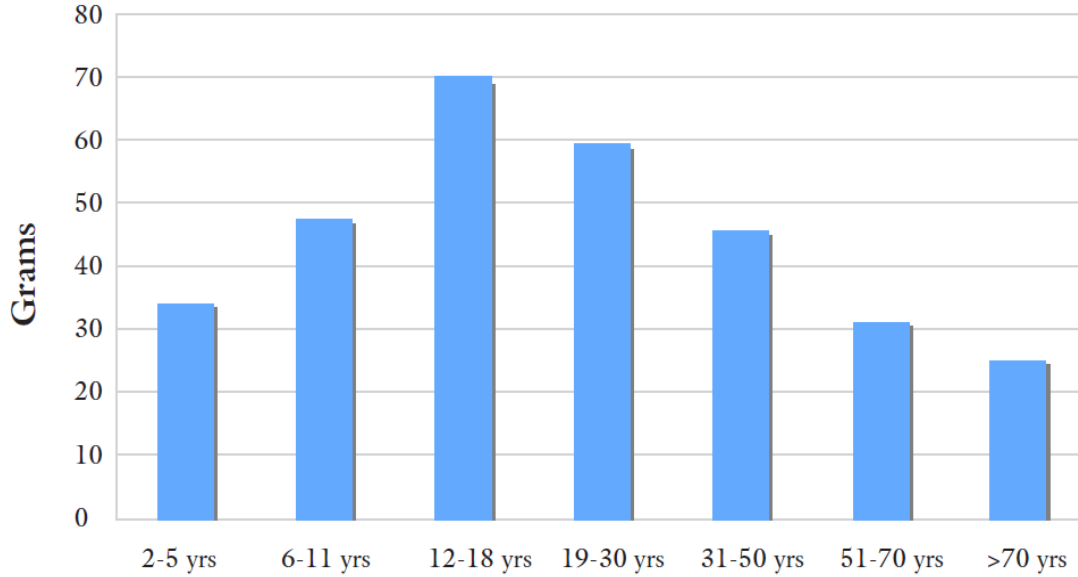
Resim-2



HFCS'un Aşırı Kullanımı:

Amerikada yapılan çalışmalarda, hazır gıda kullanımının yüksekliğine bağlı olarak, her yaş grubunun ciddi anlamda früktoz şurubu tüketimi olduğu ve buna bağlı son 30-40 yılda obez ve morbit-obez oranlarının çok ciddi değerlere ulaştığı bildirilmektedir (Şekil-5).

Şekil-5: Yaş gruplarının günlük HFCS tüketimleri



Adapted from data from Tables 1 and 3 in Vos M, Kimmons J, et al. Dietary fructose consumption among US children and adults: The third national health and nutrition examination survey. *Medscape J Med.* 2008. Figures assume: 1) 60% of fructose came from HFCS; 2) a 50% fructose/50% glucose combination in HFCS as a conservative measure; 3) calculation of HFCS content excludes fruit, fruit juices and vegetables.

FRUKTOZ ŞURUBU VE CİVA:

ABD'de günlük mısır şurubu tüketiminin 50 gram civarında olduğu bildirilmektedir. Yüksek fruktoz içeren gıdaların (örneklerle göre değişmekle birlikte) 0,005-0,57 mikrogram civa içerdiği gösterilmiştir. ABD'de bulunan çevre koruma ajansının (EPA: Enviromental Protection Agency) civa için sınır değeri günlük 5,5 mikrogram olarak belirtmektedir. Üst düzeyden hesaplandığında günlük yaklaşık 28-30 mikrogram düzeyinde civa alınmakta, bu durumda üst sınırın 5 katı fazlasına ulaşıldığını göstermektedir (Tablo 1).

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 bileşikleri kan-beyin bariyerini geçerek beyne yerleşir.

Tablo 1: Sık tüketilen fruktoz şurubu ilave edilmiş hazır gıdaların bazılarındaki civa miktarı (ppt:parts per trillion).

ÜRÜN ADI	TOTAL	CİVA
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	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	

AŞIRI FRUKTOZ TÜKETİMİ VE ÜRİK ASİT:

Fruktozun, glukoz ve diğer monomerlere göre daha hızlı katabolize edilmesinin nedeni fruktozu fosfatlayarak katabolik yola yönlendiren fruktokinaz enziminin fruktoza olan affinitesinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır(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 birikimi ile karakterize olan gut artriti ya da gut nefritine yol açmaktadır.

Aşırı fruktoz tüketimine bağlı ürik asit yüksekliği günümüzde hem çocukluk dönemi hem de erişikilerde 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.

AŞIRI FRUKTOZ TÜKETİMİ VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR:

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.

AŞIRI FRUKTOZ TÜKETİMİ VE TİP-2 DİYABET:

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

AŞIRI FRUKTOZ TÜKETİMİ VE KARSİNOGENESİZ

Kanser hücreleri, hızlı olan metabolizmalarını sürdürebilmek için bol miktarda şeker ihtiyacı 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.

Bunun muhtemel sebebi olarak da pankreasta bulunan GLUT-2'ler gösterilmektedir. GLUT-2'ler aracılığı ile bol miktarda pankreasa dolan fruktoz, pankreas hücresinde metabolik anarşiye neden olmakta, ayrıca hızlı olan katabolizması ile birleştiğinde DNA gibi genetik materyalleri etkileyen serbest radikal artışına ve hücrenin karsinogenez sürecine girmesine neden olduğu belirtilmektedir.

SONUÇ:

Aşırı fruktoz tüketimi, hızlı olan sindirimi ve katabolizması nedeni ile öncelikle karaciğer ve pankreasa dolmakta ve bu organlarda özellikle karbohidrat metabolizmasında bir anarşiye yol açmaktadır. Bu anarşinin sonucu olarak birçok hastalık tetiklenmekte ve daha çocukluk dönemlerinde ürik asit yüksekliği, obezite, diabet, hipertansiyon gibi problemlerle karşılaşmaktadır.

KBRN'nin K'sı olarak adlandırdığımız Kimyasal tehditler düşünüldüğünde, kronik etkili bir kimyasal silah olarak değerlendirebileceğimiz ve her yaş grubunun bol miktarda tükettiği HFCS'un acil tedbir alınması gereken kimyasallardan sayılması ve hatta birçok ülkenin yaptığı gibi tamamen yasaklanması gerekmektedir.

Mısır nişastasından fruktoz şurubu üreten ve tüm dünyaya bunu pazarlayan ülkeler, neredeyse tüm gıdalara eklenen bu molekülün kullanımını kendi sınırları dâhilinde kısıtlarken ülkemizde de bu mamulün kullanımına sınırlandırma getirilmesi geleceğimiz için çok büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Layman DK, Boileau RA, Erickson DJ, at al. A Reduced Ratio of Dietary Carbohydrate to Protein Improves Body Composition and Blood Lipid Profiles during Weight Loss in Adult Women. The Journal of Nutrition, Volume 133, Issue 2, 2003, Pages 411–417. DOI: 10.1093 / jn/133.2.411
2. Bravata DM, Sanders L, Huang J, at al. Efficacy and Safety of Low-Carbohydrate Diets. A Systematic Review. JAMA. 2003;289(14):1837-1850. DOI:10.1001/jama.289.14.1837
3. White JS, Hobbs LJ, Fernandez S. Fructose content and composition of commercial HFCS-sweetened carbonated beverages. International Journal of Obesity 2015; 39:176–182.

4. Walker RW, Dumke KA, Goran MI. Fructose content in popular beverages made with and without high-fructose corn syrup. *Nutrition* 2014; 30: 928–935. 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(Pt Suppl 1). DOI:10.1242/jeb.164202
6. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018; 68(5):1063-1075.
7. Preuss HG, Cloutre 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): 677-684. DOI: 10.1080/07315724.2017.1345338
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): 970-973. 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. DOI: 10.1152/ajplegacy.1963.205.4.638
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). DOI: 10.1152/ajplegacy.1963.205.4.638
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, et al. Suppression of Ghrelin Exacerbates HFCS Induced Adiposity and Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6): 1302. DOI:10.3390/ijms18061302
13. Lin WT, Chan TF, Huang HL, et al. Fructose-Rich Beverage Intake and Central Adiposity, Uric Acid, and Pediatric Insulin Resistance. *The Journal of Pediatrics* 2016; 171: 90–96. DOI:10.1016/j.jpeds.2015.12.061
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):332-340. DOI: 10.1159/000476069. Epub 2017 Aug 5.
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):151-156. 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, 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): 265–271. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.03.013
18. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, 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, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *The Journal of Clinical Investigation* 2009; 119 (5): 1322-1334. DOI: 10.1172/JCI37385. DOI: 10.1172/JCI37385
22. Dufault R, Le Blanc B, Schnoll R, et al. Mercury from chlor alkali plants: measured concentrations in food product sugar. *Environ Health*. 2009; 8:2-6. DOI: 10.1186/1476-069X-8-2
23. Dufault R, Schnoll R, Lukiw WJ, 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, 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: 2101–2106.
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. DOI:10.2337/db12-1814
26. Wang DD, Sievenpiper JL, de Souza RJ, et al. The Effects of Fructose Intake on Serum Uric Acid Vary among Controlled Dietary Trials. *J. Nutr*. 2012; 142: 916–923. 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. J. 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 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). 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):219-225. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.07.004>
31. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, 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. DOI: 10.3945/ajcn.114.100461
32. Kolderup A, Svihus B. Fructose Metabolism and Relation to Atherosclerosis, Type 2 Diabetes, and Obesity. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2015, 12. DOI: 10.1155/2015/823081
33. Goran MI, Uljaszek 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):412-422.
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. DOI: 10.1093/annonc/mds076
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.

