

## Derleme-Review

# Fruktoz ve böbrek hastalıkları

## Fructose and kidney diseases

İpek Kaplan Bulut\*, Sevgi Mir

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, (Dr. İ. K. Bulut), Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TR-34668 İstanbul, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (Prof. Dr. S. Mir), Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-35100 İzmir

### Özet

Fruktoz tüketimi; yüksek fruktozlu mısır şurubu ya da sukroz olacak şekilde günlük beslenmemizde özellikle son yıllarda artmıştır. Modern dünyada çocukluk ve gençlik döneminde mısır kaynaklı fruktozla yapılan yiyecek içecek tüketimi önemli bir yer almaktadır. Yüksek fruktozlu besinler özellikle fiziksel hareketsizlik ve tüketim fazlalığı ile birlikte, kronik hastalıkların (hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom, böbrek hastalığı, taş) gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Bu yazıda fruktozdan zenginleştirilmiş işlenmiş gıdaların, böbrek hastalıkları ile ilişkisinden bahsedilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Fruktoz, böbrek, beslenme

### Abstract

Fructose consumption has increased in recent years especially as high fructose corn syrup or sucrose in daily nutrition. Food and beverage consumption with made from fructose is an important during the period of childhood and youth in the modern world. High-fructose foods, specifically together with physical inactivity and excess consumption, may be play an development of chronic diseases such as hypertension, obesity, metabolic syndrome and kidney disease. In this article, processed foods enriched with fructose the effect of kidney diseases are discussed.

**Keywords:** Fructose, kidney, nutrition

**Geliş tarihi/Received:** 29 Haziran 2011; **Kabul tarihi/Accepted:** 02 Aralık 2011

### \*İletişim adresi:

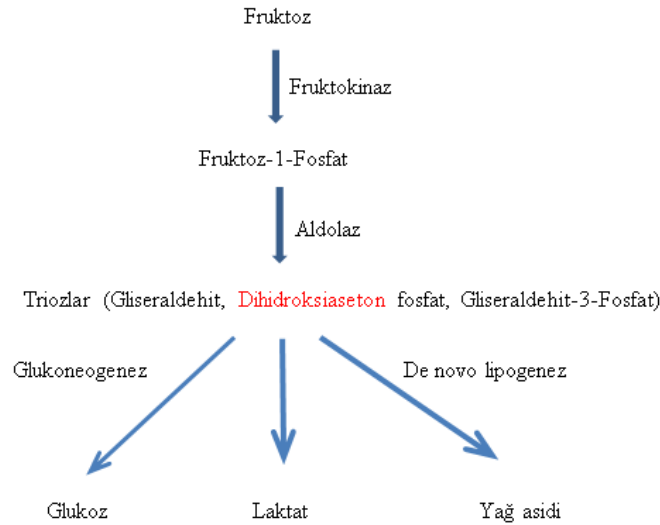
Dr. İpek Kaplan Bulut, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TR-34668 İstanbul. E-posta: ikaplanbulut@gmail.com

### Giriş

Fruktoz tüketimi; yüksek fruktozlu mısır şurubu ya da sukroz şeklinde özellikle karbonatlı içecek tatlandırıcısı olarak son 30 yılda belirgin artış göstermiştir [1-3]. Modern dünyada hızla artan çocukluk ve gençlik dönemi kronik hastalıklarında, kullanımı yaygın olan ve giderek artan mısır kaynaklı fruktozla yapılan yiyecek içecek tüketimi önemli rol oynamaktadır [2, 4-8]. Yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda yüksek fruktozlu besinlerin özellikle fiziksel hareketsizlik ve tüketim fazlalığı ile birlikte, kronik hastalıkların (hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom, böbrek hastalığı, taş) gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Bu üçlünün temelindeki sorunun ise fruktoz olabileceği özellikle belirtilmiştir [2, 9]. Fruktoz tüketimi ile obezite, metabolik sendrom ve hipertansiyon arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar yapılmıştır [2, 10-14]. Bu yazıda doğal olmayan fruktoz ile zenginleştirilmiş işlenmiş gıdaların, böbrek hastalıkları üzerine etkileri anlatılmıştır.

### Fruktoz

Sukroz, bitkisel nişastada en çok bulunan disakarit olup son derece ucuz ve kolay bir enzimatik yöntemle glukozla fruktoza ayrılabilir [4, 15]. Glukoz ve fruktoz benzer formüle sahiptir. Fruktoz; meyve şekeri olarak da bilinir. Glukoz ile aynı enerji yüküne sahiptir [4, 16]. Ancak fruktoz; glukoz gibi doyma ve tokluk hissi oluşturmaz, bunun sonucunda ise daha çok tüketilir [4, 17]. En önemli fruktoz kaynağı hazır gıda üretiminde yaygın olarak kullanılan yüksek fruktozlu mısır şurubudur. Glukozun fruktoza izomerizasyonu, yüksek fruktozlu mısır şurubu oluşumunda önemli bir ticari aşamadır [4, 18]. Açlık kan fruktozu 1 mg/dL düzeyindedir [4, 19]. Fruktoz ince barsaktan absorbe olur [20]. Büyük oranda karaciğerde metabolize edilir (Şekil 1) [2, 4, 21, 22]. Ancak, glukoz ile fruktoz metabolik süreçte bazı farklılıklar gösterir. Fruktoz hücrelere girişinden sonra fruktokinaz ile fosforile edilir, fruktoz-1-fosfata dönüştürülür. Fosforilasyon sırasında adenozin trifosfat (ATP) tükenir ve intrasellüler fosfat düzeyi azalır. Bu basamak glukokinazla olan glikozun fosforilasyonundan farklıdır. Glukoz metabolizmasında, ATP tükenmesi ve aşırı fosforilasyon bir feedback sistemi ile (hız kısıtlayıcı enzim aracılığıyla) önlenir [1, 23-25]. Fruktoz ise glukozdan farklı olarak; devam eden reaksiyonlar ile ya glukoneogenez ile glukoz oluşumuna ya da de novo trigliserid sentezine yönlendirilir. Bu durum glukoz metabolizmasına göre farklıdır [3, 4, 16]. Glukozdan trigliserid üretilmesi bazı metabolik süreçlerle (glikojen oluşturma, yağ asidi yerine glukoz oluşumu ve fosfofruktokinazın hız kısıtlayıcı enzim etkisi) kontrol altında tutulurken, bu süreç fruktoz metabolizmasında farklıdır [3, 4, 20, 26]. Fruktozun fruktoz-1-fosfata dönüşümü aşamasında hız kısıtlayıcı enzim etkisi yoktur. Bu nedenle fruktoz kaynaklı ara metabolitler glikoliz yoluna dahil olarak gliserol ve yağ asidi sentezinde kullanılır ve trigliserid oluşumuna neden olurlar [2-4, 26].



Şekil 1. Fruktozun karaciğerde metabolize edilmesinin basamakları [2-4, 20].

Yüksek miktarda fruktoz tüketimi sonucunda da; serum yağ asidi düzeyleri artar ve insülin bağımsız yağ depolanmasına neden olarak obesiteye (özellikle de abdominal bölgede yağlanmaya) neden olur. Hipertansiyon, obesite, metabolik sendrom gibi kronik hastalıklar için risk artar [4, 27]. Fruktozun metabolize edilmesi sırasında intrasellüler ATP azalması görülür ve adenozin monofosfat (AMP) sonuna ürik asite dönüşür [1, 23]. Fruktoz alımından sonraki 30-60 dakika içerisinde ürik asit yalnızca hücre içerisinde değil aynı zamanda dolaşımda da artar [1, 23-25].

### **Tarihçe**

Şekerden önce başlıca tatlandırıcı baldı. Özellikle düşük sosyoekonomik düzeyde olanlar, normal beslenmelerinde hiçbir tatlandırıcı kullanmıyorlardı. Sofralarda genellikle nişasta, arpa, buğday, yulaf ve çavdar bulunurdu. Yeni Gine’de ve Hindistan yarımadasında ilk defa şeker kamışından şeker elde edildi. Avrupa’ya orta çağda tanıtıldı, kralların ve aşırı zenginlerin sofralarına girdi. Zaman içinde şeker temininin artmasıyla kullanımı da arttı. İngiltere’de kişi başına düşen ortalama şeker tüketimi 1700’lü yıllarda 1.8 kg/yıl ve 1800 yılında 8.1 kg/yıl, 1950’lerde ortalama 45 kg/yıl’a, artmıştır [2].

### **Bugün Fruktoz**

Yüksek fruktozlu mısır şurubu, Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) 1970’lerin başlarında ilave bir tatlandırıcı olarak tanıtıldı. Yaygın olarak meşrubat, meyveli içecek, kurabiye ve diğer işlenmiş yiyecekleri tatlandırmada kullanıldı. Bunun masa şekerine göre raf ömrü ve maliyetle ilgili bazı avantajları vardı (Tablo1) [2, 3, 10].

**Tablo 1. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun tercih edilme sebepleri [2, 3, 4, 18].**

- Daha tatlı
- Nemlendirme özelliği
- Renk ve tat geliştirme
- Donma noktasına düşme
- Osmotik kararlılık
- Pek çok ürün ile kolayca karışabilme
- Yiyeceklere ve meşrubatlara uygulanan hem fiziksel hem fonksiyonel özelliklere katkı sağlama
- Glukoz ile aynı enerji yüküne sahip olma
- Glukoz gibi doyma ve tokluk hissi oluşturmaması (ikinci acıkma hissini öne çeker, daha çok tüketilir)
- Raf ömrü uzun
- Maliyeti az
- Sukrozdan daha güçlü bir tatlandırıcı (Sukroz 100 birim, früktoz 173 birim, glukoz 74 birim tatlılığa sahip)

Özellikle sanayi gelişimiyle birlikte son 30 yılda kullanımı giderek artmıştır. ABD’de son 35 yılda fruktozdan zengin mısır şurubu tüketimi kişi başına yılda 0.3 gramdan 33 kg’a yükselmiştir [28]. Gıda sektöründe, kullanımı en fazla artan gıda katkısı yüksek fruktozlu mısır şurubudur. Bu süreçte sukroz yani mısır nişastası kullanımı ise belirgin bir şekilde azalmıştır [2, 28]. Yüksek tuz ve protein alımı ile böbrek hastalığı oluşma riski ya da yüksek yağlı beslenme ile aterosklerotik fenotip arasındaki ilişkiye benzer şekilde, fruktoz içeren besinlerin hipertansiyon, obesite ve metabolik sendrom ve daha sonra böbrek hastalığı geliştirmede önemli rol oynayabileceği deneysel ve klinik çalışmalarda ileri sürülmüştür [2].

### **Fruktoz ve nefrolitiazis**

Böbrek taşı yaygın görülen bir hastalıktır. Yaşam boyunca yaklaşık olarak kadınların %5’i erkeklerin ise %10 böbrek taşı ile karşılaşır ve taş oluşumunda diyet önemli bir risk faktörüdür [29]. Yaygınlığı ve görülme sıklığı dünyanın sanayileşmiş kısımlarında daha yüksek olan böbrek taşı, bazı yazarlar tarafından bir bolluk hastalığı olarak da tanımlanmaktadır. Bunda son yıllarda değişen beslenme alışkanlıklarının büyük katkısı olduğu açıktır [30]. Fruktoz tüketiminde artışla birlikte böbrek taşı oluşma riskinde artış olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır [31]. Yapılan çalışmalarda; taş öyküsü olan olguların yaklaşık yarısında izlemdeki 10 yıl içinde tekrar taş oluştuğu gösterilmiş ve beslenmenin bu süreçteki etkin faktörlerden olduğu belirtilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek fruktozlu mısır şurubu kullanımındaki artışla paralel olarak, nephrolithiasis görülme sıklığında da bir artış olduğu bildirilmiştir [29, 30]. Böbrek taşı olan 4902 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, serbest fruktoz tüketimi; yaş, vücut

kitle indeksi ve tiazid kullanımından bağımsız olarak böbrek taşı oluşma riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur. Fruktoz olmayan karbonhidratların alımı ise böbrek taşı oluşma riski ile bağlantılı bulunmamıştır [29, 30]. Fruktoz ve taş oluşum riski arasındaki mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte fruktoz alımının idrar oluşumu üzerine etkisiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Fruktoz alımı özellikle düşük magnezyum düzeyi ile birlikte kalsiyum metabolizmasını değiştirebilir. Yapılan çalışmalarda, fruktoz açısından zengin beslenen sığırcılarda magnezyum eksik diyetle birlikte nefrokalsinozis gelişme riskinin 8 kat yüksek olduğu saptanmıştır [29, 30]. Fruktoz alımı aynı zamanda idrarda okzalit atılımını artırır. Bu durum ise, kalsiyum okzalit taşı için önemli bir risk faktörüdür [29, 31]. Sağlıklı kişilerle yapılan bir çalışmada intravenöz fruktoz (35gr) verilmesi glukoz verilmesine kıyaslandığında; fruktozlu grupta idrar okzalit atılımının %60 fazla olduğu saptanmıştır [29]. İnsülin direnci de ürik asit ilişkili böbrek taşı oluşumu için bir risk faktörüdür. Fruktoz alımı insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Ayrıca fruktoz ürik asit seviyelerini de arttırmaktadır [29-31].

Özetle; yüksek fruktozla olan beslenme; hipomagnezemi, hiperürisemi, ürik asit atılımının artması, yüksek okzalit atılımı (özellikle düşük B6 vitamini alımıyla birlikte) ve hiperkalsüri taş oluşum riskini arttırmaktadır [29, 30].

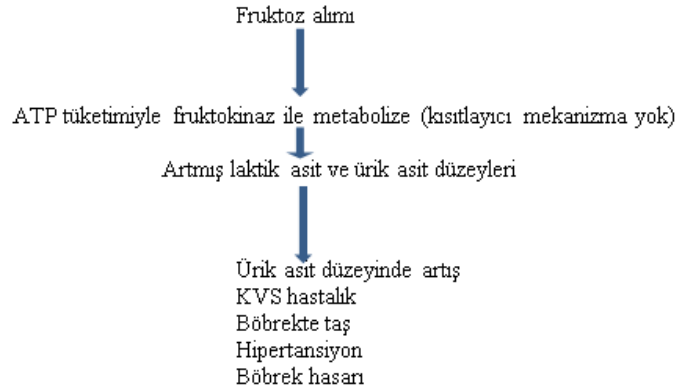
### ***Fruktoz, obesite ve metabolik sendrom***

Obesite ABD'deki yetişkinlerin üçte birini ve çocukların altıda birini etkilemekte ve artmaya devam etmektedir [2, 32]. Obesitenin bir komplikasyonu olan diyabetin toplumun % 7 sini etkilediği, bunların yaklaşık üçte birinde ise retinopati veya nefropati gibi çeşitli komplikasyonların olduğu belirtilmiştir. Bunlarla bağlantılı olarak hipertansiyon ve böbrek hastalığı da artmaktadır [2]. Fruktoz alımının da epidemik obesite ile ilişkisi saha çalışmalarında gösterilmiştir [1, 9]. Metabolik sendrom; obesite, bozulmuş glukoz toleransı, hiperinsülinemi, dislipidemi ve hipertansiyonu içine alan klinik bir tablodur [9, 24, 33]. Prevalansı özellikle ABD'de toplumun önemli bir kısmını etkilemektedir [24, 34]. Ülkemizde de metabolik sendromun önemli bir halk sağlığı problemi olduğu ve bu konuda koruyucu önlemler alınması gerektiği bildirilmiştir [35]. Klinik çalışmalar ile, sukroz özellikle de fruktozun metabolik sendroma yol açabildiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada diyetlerine sukroz (200 g/gün) eklenen genç erkeklerin serum trigliserid düzeylerinin arttığı ve üçte birinde hiperinsülinemi geliştiği gösterilmiştir [2]. Raben ve ark. [36] da yaptıkları çalışmada sukroz takviyesi ile vücut ağırlığında artma, serum TG düzeyinde ve sistolik kan basıncında yükselme saptamışlar. Diğer çalışmalarla da fruktoz ya da sukroz ile zenginleştirilen diyetlerle bozulmuş glukoz toleransı ve insülin rezistansı geliştiği bildirilmiştir [2, 28]. Nakagawa ve ark. [24] fruktozla beslenen sığırcılarda metabolik sendrom gelişirken aynı miktarda glukoz verilen sığırcılarda gelişmediğini saptamışlar [24]. Fruktoz ile beslenen farelerde metabolik sendrom geliştiği ve metabolik sendrom gelişenlerde ise renal hipertrofi, afferent arteriollerde kalınlaşma, glomeruler hipertansiyon ve kortikal vazokonstriksiyon olduğu gösterilmiştir [9, 23].

### ***Fruktoz ve ürik asit***

Önceki yıllarda ürik asit konsantrasyonlarındaki artışa sadece gut hastalığına sebep olan potansiyel bir risk faktörü olarak bakılmış olsa da son çalışmalarda kardiyovasküler ve renal hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir [2]. Hipertansiyon olan bireylerin %25-50'sinde ürik asit yüksekliği mevcuttur [2, 37]. Ayrıca hiperürisemi özellikle kadınlarda kardiyovasküler mortalite için bir risk faktörü olarak kabul edilir [37-39]. Ürik asit hem vasküler düz kas hücre çoğalmasını hem de kemotaktik ve inflamatuvar maddelerin salınımını harekete geçirir, monosit kemotaksisine sebep olur, endotelial hücre bölünmesini ve göçünü önler, adipositlerde oksidatif strese sebep olur, bu da adiponektin salınımının zayıflamasıyla sonuçlanır [2]. Ürik asit endotelial nitrik oksit (NO) konsantrasyonlarını düşürmekte olup aynı zamanda endotelial fonksiyon bozukluğuyla güçlü biçimde bağlantılıdır. Endotelial nitrik oksitte bir azalma hipertansiyon ve insülin direnci dahil metabolik sendromun birçok komponentine zemin hazırlar [2].

Yüksek fruktozla beslenen deney hayvanlarında; serbest oksijen radikalleri artar, bu durum da NO üretimine zarar verir [40-43]. Nitrik oksit sentetaz aktivitesi fruktozla beslenen rat aortalarında azalır [40, 44]. Hem nitrik oksit sentetaz aktivitesinin azalması hem de serbest oksijen radikallerinin üretimi ikisi birlikte NO biyoyararlanımını azaltabilir [40]. Yapılan hayvan deneylerinde ürik asitin; makula densada nitrik oksit sentezinin inhibe edilmesi, böbrek içi reninin uyarılması ve nitrik oksit biyoyararlanımının azalması ile hipertansiyon geliştirebildiği gösterilmiştir. İlerleyen zamanda bunlarda renal arterioskleroz olduğu da saptanmıştır [2]. Ayrıca fruktoz, renal tübüler epitelial hücrelerdeki monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) gibi inflamatuvar mediatörleri de uyarır [2, 45]. Ürik asit düzeylerindeki azalmanın, metabolik sendrom, hiperinsülinemi, insülin direnci ve hipertansiyonda iyileştirici, ilerlemeyi durdurucu etkisi olabilir [2, 24]. Fruktoz ürik asiti artırır [25]. Hiperürisemi ise; hipertansiyon, sistemik inflamasyon, insülin rezistansı, obezite, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıkla ve renal hasar ile ilişkilidir (Şekil 2) [23, 24, 28, 40, 46, 47]. Fruktoz ürik asit konsantrasyonlarını yükselten tek şekerdir [2]. Gao ve ark. [28] 4073 kişi (1988 erkek ve 2085 kadın) ile yaptıkları çalışmada, günlük beslenmelerinde tatlandırıcı yiyeceklerin fazla tüketilmesiyle serum ürik asit seviyelerindeki yükseklik arasında ilişki saptadıklarını bildirmişlerdir. Fruktoz içerikli büyük bir öğün yenildikten sonra serum ürik asit konsantrasyonları 1-4 mg/gün kadar yükselebilir [2].



**Şekil 2. Fruktoza bağlı ürik asit yüksekliği ile ilişkili renal hastalıklar [2].**

Bazı çalışmalarda obezite, böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar kompleks ve multifaktöriyel olmalarına karşın ürik asidin bu hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür [2].

### **Fruktoz Hipertansiyon**

Yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda beslenmenin metabolik sendrom ve hipertansiyon ile ilişkisi gösterilmiştir [1]. Ayrıca fruktoz tüketimi ile hipertansiyon arasında ilişki saptanmıştır [2, 9, 48-50]. Ancak bu mekanizma tam olarak açıklanamamış, bazı hipotezler ileri sürülmüştür [1, 2]. Metabolik sendrom, hiperürisemi, endotelial NO düzeylerindeki baskılanma kan basıncı artışına sebep olur [2]. Ayrıca Tran ve ark. [51] yaptıkları çalışmada fruktozdan zengin beslenen deney hayvanlarında kuvvetli vazokonstriktör olan endotelin-1 (ET-1)'in arttığını göstermişlerdir. Endotelin-1 de Anjiyotensin II (AII) düzeylerini etkileyerek fruktozdan zengin beslenmede hipertansiyona katkıda bulunur. ET1 ile birlikte aynı zamanda trombaxan A2 de artar [52]. Modero ve ark. [1] ise fruktoz alımının akut dönemde geçici hiperürisemi, santral sinir sistemi aktivasyonu, oksidatif strese yol açarak epizodik hipertansiyona, fruktoz alımının devam etmesi halinde de izleyen dönemde kronik etkileri (damarlarda endotelial disfonksiyon, ince barsakta sodyum ve su reabsorbsiyonunun artması, böbrekte vazokonstriksiyon, sodyum reabsorbsiyonu ve böbrek hasarı) ile hipertansiyona sebep olduğu fikrini ileri sürmüşlerdir. Fruktoz alımı aynı zamanda sistemik hipertansiyon yoluyla hedef organlardaki (böbrek, endotel, kalp) hasar ile de ilişkilidir [2].

### **Fruktoz ile böbrek patolojisi ve fonksiyonu**

Kizhner ve ark. [3] uzun dönem fruktoz alımının glukoz veya sukroza göre böbrek morfolojisi ve böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada deney hayvanları 16 ay süreyle fruktoz, glukoz veya sukroz ile beslenmiş, kontrol grubunda da su kullanılmıştır. Açlık serum fruktoz, glukoz, kreatinin ve idrar glukoz seviyeleri arasında fark olmadığını ancak fruktoz grubunda; artmış idrar fruktoz düzeyleri, yüksek kreatinin klirensi ve belirgin proteinüri gözlenmiştir. Histolojik değerlendirmede ise; fruktozla beslenen grupta kronik inflamatuvar infiltrasyonla kortikal tubuler nekroz, tübüler hyalin birikimi, bowman kapsülünde kalınlaşma, kollajen depositlere bağlı mesengial genişleme ve tübüler hücrelerde hemosiderin oluşumunu saptamışlardır. Sukroz molekülünün yarısını oluşturan fruktoz yüksek sukrozlu diyetlerin etkilerinden de büyük oranda sorumludur. Sukroz ya da fruktoz ile zenginleştirilmiş diyetler fare böbreğinde farklı şekillerde patoloji oluşturur. Farelere uzun süre sukrozdan zengin diyet verilen bir çalışmada; diyabetiklerdekine benzer değişiklikler (difüz glomerulosklerozis) ve artmış proteinüri görülmüştür. Başka bir çalışmada ise; fruktoz tüketiminin idrar fruktoz seviyelerini arttırdığı, hiperfiltrasyona ve belirgin proteinüriye neden olduğu bildirilmiştir [2]. Manitus ve ark. [53] 2 hafta süreyle fruktoz ve nişasta ile beslenen ratlardaki glomeruler filtrasyon oranı ve böbrek morfolojisini değerlendirmişler, fruktozla beslenen gruptaki glomeruler filtrasyon oranını %15 daha yüksek (hiperfiltrasyon), glomerulde mesengial hücrelerde hiperplazi saptamışlardır. Deneysel çalışmalarda saptanan renal değişiklikler; renal hipertrofi, arteriolopaty, glomeruler hipertansiyon ve kortikal vazokonstriksiyondur [9, 23, 54]. Cerrahi yöntemle böbrek dokusunun 5/6'sı alınmış sıçanlarda; fruktozun proteinüriyi arttırdığı, böbrek fonksiyonlarını kötüleştirdiği ve de glomeruloskerozu arttırdığı ancak dekstrozu verilen grupta böbrek fonksiyonlarının bozulmadığı bildirilmiştir [23]. Fruktoz, kronik böbrek yetersizliği progresyonunu artırır [55]. Böbrek fonksiyonunu ve morfolojisini negatif olarak etkiler, bu etkilenmenin mekanizmasının daha detaylı olarak araştırılması gerekmektedir [2].

Sonuç olarak yüksek miktarda fruktoz tüketimi, doğrudan veya dolaylı olarak böbrek hastalıkları ve toplum sağlığı ile yakından ilişkili olup negatif etkileri vardır. Hem çocukların hem de ailelerin koruyucu hekimlik uygulamaları içerisinde bu açılardan bilgilendirilmesi gelecek sağlıklı nesiller açısından önemlidir.

### **Kaynaklar**

1. Madero M, Perez-Pozo SE, Jalal D, Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG. Dietary fructose and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 29-35.
2. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, Gersch MS, Benner S, Sánchez-Lozada LG. 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.
3. Kizhner T, Werman MJ. Long-term fructose intake: biochemical consequences and altered renal histology in the male rat. *Metabolism* 2002; 51: 1538-47.
4. Korkmaz A. Fruktoz; Kronik Hastalıklar İçin Gizli Bir Tehdit. *TAF Prev Med Bull* 2008; 7: 343-6.
5. Tam CS, Garnett SP, Cowell CT, Campbell K, Cabrera G, Baur LA. Soft drink consumption and excess weight gain in Australian school students: results from the Nepean study. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 1091-3.
6. Moreno LA, Rodriguez G. Dietary risk factors for development of childhood obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 336-41.
7. Ochoa MC, Moreno-Aliaga MJ, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA, Marti A. Predictor factors for childhood obesity in a Spanish case-control study. *Nutrition* 2007; 23: 379-84.
8. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 274-88.

9. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Jimenez A, Bautista P, Cristobal M, Nepomuceno T, Soto V, Avila-Casado C, Nakagawa T, Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Franco M. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: 423-9.
10. Ferder L, Ferder MD, Inserra F. The Role of High-Fructose Corn Syrup in Metabolic Syndrome and Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 105-12.
11. Tappy L, Le KA. Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. *Physiol Rev* 2010; 90: 23-46.
12. D'Angelo G, Elmarakby AA, Pollock DM, Stepp DW. Fructose feeding increases insulin resistance but not blood pressure in Sprague-Dawley rats. *Hypertension* 2005; 46: 806-11.
13. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987; 10: 512-6.
14. Tran LT, Yuen VG, McNeill JH. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 2009; 332: 145-59.
15. Bhosale SH, Rao MB, Deshpande VV. Molecular and industrial aspects of glucose isomerase. *Microbiol Rev* 1996; 60: 280-300.
16. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 754-65.
17. Wolf A, Bray GA, Popkin BM. A short history of beverages and how our body treats them. *Obes Rev* 2008; 9: 151-64.
18. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 537-43.
19. Macdonald I, Keyser A, Pacy D. Some effects, in man, of varying the load of glucose, sucrose, fructose, or sorbitol on various metabolites in blood. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1305-11.
20. Levi B, Werman MJ. Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats. *J Nutr* 1998; 128: 1442-9.
21. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev* 2005; 63: 133-57.
22. Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J* 1990; 4: 2652-60.
23. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V, Avila-Casado C, Franco M, Wessale JL, Zhao L, Johnson RJ. Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia. *Nephron Physiol* 2008; 108: p69-78.
24. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, Ouyang X, Feig DI, Block ER, Herrera-Acosta J, Patel JM, Johnson RJ. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F625-31.
25. Stirpe F, Della Corte E, Bonetti E, Abbondanza A, Abbati A, De Stefano F. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet* 1970; 2: 1310-1.
26. Rutledge AC, Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutr Rev* 2007; 65: 13-23.
27. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 16-24.
28. Gao X, Qi L, Qiao N, Choi HK, Curhan G, Tucker KL, Ascherio A. Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women. *Hypertension* 2007; 50: 306-12.
29. Taylor EN, Curhan GC. Fructose consumption and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008; 73: 207-12.
30. Asselman M, Verkoelen CF. Fructose intake as a risk factor for kidney stone

- disease. *Kidney Int* 2008; 73: 139-40.
31. Knight J, Assimios DG, Easter L, Holmes RP. Metabolism of fructose to oxalate and glycolate. *Horm Metab Res* 2010; 42: 868-73.
  32. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 2082-90.
  33. Peredo HA, Mayer MA, Rodriguez Fermepin M, Grinspon D, Puyo AM. Oral treatment and in vitro incubation with fructose modify vascular prostanoid production in the rat. *Auton Autacoid Pharmacol* 2006; 26: 15-20.
  34. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444-9.
  35. Bayram F, Gündoğan K, Öztürk A, Yazıcı C. Dünya’da ve Türkiye’de metabolik sendromun dağılımı. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 18-24.
  36. Raben A, Vasilaras TH, Moller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 721-9.
  37. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101-6.
  38. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144-150.
  39. Vaccarino V, Krumholz HM. Risk factors for cardiovascular disease: one down, many more to evaluate. *Ann Intern Med* 1999; 131: 62-3.
  40. Nyby MD, Abedi K, Smutko V, Eslami P, Tuck ML. Vascular Angiotensin type 1 receptor expression is associated with vascular dysfunction, oxidative stress and inflammation in fructose-fed rats. *Hypertens Res* 2007; 30: 451-7.
  41. Busserolles J, Gueux E, Rock E, Demigne C, Mazur A, Rayssiguier Y: Oligofructose protects against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats. *J Nutr* 2004; 133: 1903-8.
  42. Shinozaki K, Ayajiki K, Nishio Y, Sugaya T, Kashiwagi A, Okamura T. Evidence for a causal role of the renin-angiotensin system in vascular dysfunction associated with insulin resistance. *Hypertension* 2004; 43: 255-62.
  43. Bell RC, Carlson JC, Storr KC, Herbert K, Sivak J: Highfructose feeding of streptozotocin-diabetic rats is associated with increased cataract formation and increased oxidative stress in the kidney. *Br J Nutr* 2000; 84: 575-82.
  44. Miatello R, Risler N, Castro C, Gonzalez S, Ruttler M, Cruzado M: Aortic smooth muscle cell proliferation and endothelial nitric oxide synthase in fructose-fed rats. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1135-141.
  45. Cirillo P, Gersch MS, Mu W, Scherer PM, Kim KM, Gesualdo L, Henderon GN, Johnson RJ, Sautin YY: Ketohexokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 545-53.
  46. Kanbay M, Sánchez-Lozada LG, Franco M, Madero M, Solak Y, Rodriguez-Iturbe B, Covic A, Johnson RJ. Microvascular disease and its role in the brain and cardiovascular system: a potential role for uric acid as a cardiorenal toxin. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 430-7.
  47. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Harris R, Johnson RJ. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2888-97.
  48. Wang X, Jia X, Chang T, Desai K, Wu L. Attenuation of Hypertension Development by Scavenging Methylglyoxal in Fructose-Treated Rats. *J Hypertens* 2008; 26: 765-72.
  49. Yu MA, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as



- a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens* 2010; 28: 1234-42.
50. Chen L, Caballero B, Mitchell DC, Loria C, Lin PH, Champagne CM, Elmer PJ, Ard JD, Batch BC, Anderson CA, Appel LJ. Reducing consumption of sugar-sweetened beverages is associated with reduced blood pressure: a prospective study among United States adults. *Circulation* 2010; 121: 2398-406.
  51. Tran LT, Yuen VG, McNeill JH. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 2009; 332: 145-59.
  52. Jiang J, Tran L, Vasudevan H, Xia Z, Yuen VG, McNeill JH. Endothelin-1 blockade prevents COX2 induction and TXA2 production in the fructose hypertensive rat. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 422-9.
  53. Manitius J, Baines AD, Roszkiewicz A. The effect of high fructose intake on renal morphology and renal function in rats. *J Physiol Pharmacol* 1995; 46: 179-83.
  54. Palanisamy N, Viswanathan P, Anuradha CV. Effect of genistein, a soy isoflavone, on whole body insulin sensitivity and renal damage induced by a high-fructose diet. *Ren Fail* 2008; 30: 645-54.
  55. Gersch MS, Mu W, Cirillo P, Reungjui S, Zhang L, Roncal C, Sautin YY, Johnson RJ, Nakagawa T. Fructose, but not dextrose, accelerates the progression of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F1256-61.