

Karolina BIERNACKA

Dr inż. Monika HOFFMANN

Dr inż. Anna PIOTROWSKA

Katedra Żywności Funkcjonalnej, Ekologicznej i Towaroznawstwa

Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

## ZAGROŻENIA ZDROWOTNE ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM SYROPU WYSOKOFUKTOZOWEGO W PRODUKCJI ŻYWNOŚCI®

### Health risks associated with the high fructose corn syrup use in food manufacturing®

**Słowa kluczowe:** syrop wysokofruktozowy, fruktoza, dieta, metabolizm węglowodanów.

*Syrop wysokofruktozowy jest powszechnie stosowany w wielu produktach spożywczych, głównie w napojach i słodyczach, czy nawet produktach mięsnych i przetworach mlecznych, częściowo wypierając sacharozę. Pełni w nich funkcję teksturotwórczą, nadaje smak i aromat, a także przedłuża trwałość. Wyniki badań wskazują, że powszechne stosowanie syropu fruktozowego i związane z tym wysokie spożycie fruktozy zwiększa ryzyko rozwoju wielu chorób. Długoterminowe negatywne skutki mogą obejmować zmiany poziomu hormonów insuliny i leptyny, zmiany apetytu oraz metabolizmu wątrobowego, prowadząc do rozwoju insulinooporności, cukrzycy, otyłości i chorób układu sercowo-naczyniowego.*

**Key words:** high fructose corn syrup, fructose, diet, carbohydrate metabolism.

*High fructose corn syrup is commonly used in many food products, such as beverages, sweets or even meat and milk products, partially replacing sucrose. It functions as the firming factor, provides taste and aroma as well as increases shelf-life of products. According to current studies it has an influence on the development of many diet related diseases. Long-term adverse consequences of the high fructose corn syrup consumption may include changes in hormone level insulin and leptin, changes in appetite and liver metabolism, leading to the development of insulin resistance, diabetes, obesity and cardiovascular diseases.*

## WSTĘP

Fruktoza występuje w pokarmach pod trzema postaciami: jako wolny monosacharyd jest obecna naturalnie w owocach, miodzie a w mniejszych ilościach również w niektórych warzywach (np. marchwii); w formie dwucukru – wraz z glukozą tworzy sacharozę; występuje także pod postacią polimerów określanых łącznie mianem fruktanów [41, 62]. Od tysięcy lat dieta człowieka zawierała relatywnie małe ilości fruktozy występującej naturalnie w żywności. Adaptacja ludzi do diety z wysokim poziomem glukozy i niskim fruktozy przystosowała wątrobowy metabolizm do aktywnego metabolizowania glukozy, z ograniczoną zdolnością do metabolizowania małych ilości fruktozy. Tymczasem w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat spożycie fruktozy znacząco wzrosło. Wynika to z powszechnego stosowania syropu wysokofruktozowego niemal we wszystkich produktach spożywczych [55]. Jest on wykorzystywany nie tylko w produkcji napojów i słodczy ale również wyrobów piekarniczych, przetworów owocowo-warzywnych, mlecznych czy mięsnych [31,

51, 55]. Konsumenci często nieświadomie spożywają dodatkowe ilości cukru. Jak wykazują badania, spożycie syropu wysokofruktozowego nie jest obojętne dla zdrowia, co związane jest nie tylko z ilością energii jaką dostarczają syropy. Duża ilość fruktozy dopływającej do wątroby, głównego organu zdolnego do jej metabolizowania, zaburza prawidłowy metabolizm węglowodanów w wątrobie prowadząc do zaburzenia w metabolizmie glukozy i ścieżkach wychwytu glukozy oraz znacznie zwiększonej szybkości lipogenezy de novo i syntezy trójglicerydów, napędzanych przez silny strumień cząsteczek glicerolowych i acylowych trójglicerydów pochodzących z katabolizmu fruktozy. Te pojawiające się zaburzenia metaboliczne leżą u podstaw powstawania oporności na insulinę, hamowania wydzielania hormonów (insuliny i leptyny), dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego oraz rozwoju nadwagi [15, 45, 51, 64].

**Celem niniejszego artykułu jest przegląd danych literaturowych dotyczących zagrożeń zdrowotnych związanych ze stosowaniem syropu wysokofruktozowego w produkcji żywności.**

## OTRZYMYWANIE SYROPÓW WYSOKOFUKTOZOWYCH

Syropy wysokofruktozowe otrzymywane są na drodze enzymatycznej lub kwasowej hydrolizy skrobi, głównie kukurydzianej, rzadziej pszennej. W wyniku tego procesu uzyskiwany jest syrop wysokoglukozowy, zawierający swoim składzie 96-98% glukozy, który następnie poddawany jest działaniu izomerazy glukozywej przeważnie w postaci immobilizowanej. Aby przeprowadzić proces konwersji wymagane są odpowiednie warunki – środowisko alkaliczne (zawierające jony magnezowe) oraz temperatura około 60°C. Proces trwa 4 godziny. Uzyskany roztwór fruktozy poddaje się oczyszczaniu przy pomocy wymiennicy jonowych i węgla aktywnego, po czym zagęszcza się go przez odparowanie wody [47, 51]. Syrop wysokofruktozowy (HFS- High Fructose Syrup, HFCS- High Fructose Corn Syrup) określane jest również terminem „izoglukoza” a także syrop glukozowo-fruktozowy lub fruktozowo-glukozowy, w zależności od stosunku ilościowego obu cukrów w produkcie [51]. Istnieją trzy podstawowe rodzaje syropów wysokofruktozowych: HFCS-90 (90% fruktozy), HFCS-42 (42% fruktozy) oraz HFCS-55 (55% fruktozy). Najbardziej popularny jest HFCS-55, zajmujący czołową pozycję wśród substancji słodzących w krajach uprzemysłowionych [33, 41, 51].

## KORZYŚCI TECHNOLOGICZNE STOSOWANIA SYROPU WYSOKOFUKTOZOWEGO W PRODUKCJI ŻYWNOSCI

Syropy wysokofruktozowe mają wiele zalet z powodu których są powszechnie stosowane w przemyśle spożywczym. **Stosowanie syropów wysokofruktozowych jest korzystniejsze ze względów ekonomicznych.** Fruktoza zapewnia syropowi glukozowo- fruktozowemu wysoką wydajność technologiczną, ponieważ charakteryzuje się większą siłą słodzącą niż sacharoza. W konsekwencji do uzyskania takiego samego stopnia słodkości potrzeba mniej syropu niż w przypadku zastosowania sacharozy. Syropy te cechuje niska cena, między innymi ze względu na dotacje do uprawy kukurydzy oraz cła nakładane na importowaną sacharozę. Syropy wysokofruktozowe utrzymują wilgotność zapobiegając wysychaniu produktu. Mają płynną konsystencję co ułatwia zarówno transport, jak i zastosowanie podczas procesu produkcji żywności. Ze względu na wysokie ciśnienie osmotyczne syropów kontrolowany jest rozwój mikroorganizmów. Cechuje je wysoka rozpuszczalność w stosunku do innych cukrów, łatwo je również rozcieńczyć do pożądanego stężenia. Wykazują niską lepkość. Podkreślają smak i zapach napojów owocowych i wpływają na ich trwałość. Uwydatniają naturalny kolor i aromat produktu. Uwzględniając powyższe czynniki zrozumiałym staje się szerokie zastosowanie syropów wysokofruktozowych w przemyśle spożywczym [15, 51, 64]. Wykorzystywane są w produkcji bezalkoholowych napojów gazowanych i niegazowanych, syropów, napojów alkoholowych (m.in. piwa i likierów), słodczy, lodów, przetworów owocowych (np. dżemów), wyrobów piekarniczych, potraw typu fast food, sosów i marynat (ketchup, majonez, musztarda, chrzan), płatków

śniadaniowych, przetworów mięsnych a także przetworów mleczarskich (napojów fermentowanych, serków twarogowych i deserów mlecznych, m.in. jako składnik wsadów owocowych) [15, 51, 64].

## SPOŻYCIE FRUKTOZY

Przez tysiące lat ludzie spożywali fruktozę w ilości 16-20 gramów dziennie, głównie ze świeżych owoców. Westernizacja diety spowodowała znaczny wzrost spożycia fruktozy w diecie, której ilości sięgają teraz nawet 85-100 gramów na dobę [8]. Badania wykazują, że w drugiej połowie XX wieku nastąpił znaczny wzrost dostępności wolnej fruktozy w żywności, co wynika z szerokiego wykorzystywania syropów wysokofruktozowych w przemyśle spożywczym. W USA spożycie napojów, które są obecnie głównym źródłem fruktozy, wzrosło znacząco z około 2 porcji na tydzień w 1942 roku do około 2 porcji dziennie w 2000 roku [60]. Mieszkańcy Europy, USA i Australii spożywają średnio 50- 75 g fruktozy dziennie, dwukrotnie więcej niż w latach 70 XX wieku. Napoje stanowią główne źródło fruktozy w diecie, zwłaszcza wśród młodzieży, dostarczając 1/3 cukrów dodanych, spożywanych z dietą [31, 41, 55]. W USA na przestrzeni lat 1961 -2000 konsumpcja wolnej fruktozy znacznie się zwiększyła, co jest spowodowane wzrostem spożycia HFCS. Równocześnie konsumpcja sacharozy zmalała o około 50% i obecnie spożycie sacharozy i HFCS jest niemal identyczne [10]. Szacuje się, że aż 2/3 spożywanej fruktozy zawarte jest w żywności, do której została ona dodana w procesie produkcyjnym, zaś tylko 1/3 pochodzi z naturalnych źródeł [27].

W Polsce w ostatnich latach obserwuje się spadek zużycia cukru w gospodarstwach domowych równocześnie jednak wzrasta spożycie słodzonych produktów spożywczych i w efekcie bilans spożycia cukrów wykazuje niewielkie zmiany [62]. Wielkość spożycia syropów wysokofruktozowych przez populację polskich konsumentów jest trudna do oszacowania, ponieważ producenci na etykietach produktów nie zamieszczają dokładnych ilości dodanego syropu wysokofruktozowego [51].

## ASPEKTY ZDROWOTNE STOSOWANIA SYROPU WYSOKOFUKTOZOWEGO

Od lat 70 XX. wieku, w przemyśle spożywczym, sacharoza stopniowo zaczęła być zastępowana przez syrop wysokofruktozowy. Stało się tak między innymi z powodu negatywnych skutków spożycia sacharozy – w tym jej wpływu na rozwój próchnicy, otyłości i cukrzycy. Wówczas fruktozę uznano za nietuczającą i bezpieczną. W przeciwieństwie do glukozy fruktoza nie pełni w organizmie żadnej funkcji fizjologicznej. Jej spożycie powoduje niewielki wzrost glikemii poposiłkowej, dlatego fruktoza charakteryzuje się niskim indeksem glikemicznym (22) znacznie niższym niż glukoza (100) czy sacharoza (58) [34, 62]. Z tego względu może być stosowana jako zamiennik sacharozy w produktach dla osób chorych na cukrzycę. Równocześnie fruktoza jest słodsza w stosunku do sacharozy i glukozy, dlatego może być stosowana w mniejszych ilościach co jest korzystne zarówno z punktu widzenia ekonomicznego jak i żywieniowego (niższa wartość energetyczna produktów) [15]. Syropy wysokofruktozowe wydawały się idealnym zamiennikiem sacharozy. Ich

powszechne stosowanie w przemyśle spożywczym przyczyniło się do znaczącego wzrostu spożycia fruktozy co nie pozostało bez wpływu na zdrowie. **Badania** Framingham Heart Study prowadzone przez 4 lata wśród 6039 zdrowych osób dorosłych **wykazały związek pomiędzy spożyciem napojów słodzonych fruktozą, a występowaniem zespołu metabolicznego**. Stwierdzono, że ryzyko jego wystąpienia rośnie już przy spożyciu jednej puszkę napoju dziennie [20]. W badaniach Saad i wsp. [50] przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że spożywanie diety wysokofruktozowej przez samice w okresie ciąży zwiększa u potomstwa ryzyko rozwoju nadciśnienia, insulinooporności i otyłości. Wpływ ten był silniejszy w przypadku potomstwa płci żeńskiej. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy wysuwają wniosek, że **wysoki poziom fruktozy w diecie kobiet ciężarnych może zwiększać u dzieci ryzyko rozwoju szeregu chorób, w tym chorób układu krążenia**.

Okazjonalne spożywanie produktów zawierających syrop wysokofruktozowy nie stanowi zagrożenia dla zdrowia. Wiele dostępnych w literaturze naukowej badań wskazuje, że niekorzystne efekty metaboliczne występują na ogół przy większych zawartościach fruktozy w diecie. Jednak w świetle danych o spożyciu fruktozy w krajach zachodnich może to dotyczyć znacznej części populacji [62].

## SYROP WYSOKOFUKTOZOWY A WYDZIELANIE HORMONÓW – INSULINY I LEPTYNY

Insulina i leptyna należą do długoterminowych regulatorów pobierania pokarmu i homeostazy energetycznej organizmu. Wzrost stężenia glukozy we krwi pobudza trzustkę do wydzielania insuliny, która wpływa na regulację głodu i sytości. Wzrost stężenia insuliny w ośrodkowym układzie nerwowym bezpośrednio hamuje spożycie żywności [52]. Ponadto, insulina może modyfikować spożycie pokarmu poprzez wpływ na wydzielanie leptyny, głównie przez zmiany indukowane za pośrednictwem insuliny w metabolizmie glukozy w komórkach tłuszczowych. Insulina zwiększa uwalnianie leptyny, która hamuje spożycie pokarmu [23, 24, 29]. Fruktaza nie stymuluje wydzielania insuliny i leptyny, hormonów odgrywających kluczową rolę w regulacji pobierania pokarmu. Powszechne stosowanie syropów wysokofruktozowych w produkcji żywności przyczynia się do wzrostu udziału fruktozy w diecie, w konsekwencji może powodować niski poziom wydzielania insuliny, mniejsze uwalnianie leptyny, zmniejszenie efektu hamowania przyjmowania pokarmu i zaburzenia regulacji homeostazy energetycznej. Ograniczone tłumienie apetytu, w połączeniu z faktem, że fruktoza jest preferowana przez wątrobę do przemiany w tłuszcz, może w konsekwencji prowadzić do nadmiernego przyrostu masy ciała, hiperinsulinemii i związanej z tym insulinooporności [22, 41]. **Zarówno spożycie tłuszczów jak i fruktozy zazwyczaj skutkuje niskimi stężeniami leptyny, co z kolei prowadzi do objadania się**. Hormon adipocytów-adiponektyna, również odgrywa ważną rolę w homeostazie lipidów i działaniu insuliny [44].

Teff i wsp. [56] przeprowadzili badania w grupie 12 kobiet w wieku 19-33 lat. porównując wpływ spożycia napojów wysokoglukozowych i wysokofruktozowych, w ilości

pokrywającej 30% dziennego zapotrzebowania energetycznego, na poziom leptyny i greliny. Stwierdzili, że spożycie napojów wysokofruktozowych w mniejszym stopniu stymuluje produkcję leptyny. Niższe stężenie krążącej leptyny było zauważalne również po dłuższym czasie. Ponadto spożycie napojów wysokofruktozowych w mniejszym stopniu obniżało stężenie greliny, co wskazuje że nie zaspokajało głodu w takim samym stopniu jak napoje wysokoglukozowe. W grupie osób spożywających napoje wysokofruktozowe stwierdzono również wzrost poziomu trójglicerydów. Przeprowadzono także badania w których mężczyznom podawano dożylnie insulinę, glukozę lub fruktozę a następnie oceniano poziom leptyny w surowicy. Stwierdzono, że insulina poprzez stymulację genu leptyny, pobudza jej wydzielanie. Dożylna podaż glukozy również pobudzała wydzielanie powyższego hormonu. Natomiast ani dożylnie, ani doustnie podanie fruktozy nie pobudzało wydzielania leptyny [49]. Leptyna przekazuje do mózgu sygnał dotyczący poziomu sytości, a wraz ze wzrostem uwolnionej leptyny, mózg coraz szybciej hamuje łaknienie. Dzieci z genetycznie wrodzonym niedoborem leptyny, po jej podaniu, ograniczały ilość spożywanego pożywienia, co wpływało na zmniejszenie poziomu tkanki tłuszczowej w organizmie [23]. W badaniu przeprowadzonym przez Teffa i wsp. [57] wśród osób otyłych obojga płci stwierdzono, że spożywanie napojów słodzonych fruktozą (w ilości pokrywającej 30% dziennego zapotrzebowania energetycznego) wpływało na niższą insulinemii poposiłkową, niższy dobowy poziom leptyny we krwi, a także wyższe poziomy trójglicerydów i greliny w osoczu w porównaniu do napoju słodzonego glukozą, spożywanego w tej samej ilości.

Anderson i wsp. [3] określili związek pomiędzy ilością przyjmowanego pokarmu i poziomem glukozy we krwi, porównując glukozę z mieszanką glukozy i fruktozy. Przy podawaniu badanym glukozy, która ma wysoki indeks glikemiczny zaobserwowano spożycie mniejszej ilości energii z pożywieniem, niż w przypadku posiłku zawierającego mieszankę glukozy i fruktozy (mających wspólnie niższy indeks glikemiczny). Stwierdzono związek pomiędzy indeksem glikemicznym a apetytem, co skutkowało zwiększonym spożyciem posiłków zawierających fruktozę.

## SYROP WYSOKOFUKTOZOWY A MASA CIAŁA

Bocarsly i wsp. [9] przeprowadzili sześciomiesięczne badanie na szczurach pojonych 8% roztworem HFCS55 oraz 10% roztworem sacharozy. Okazało się, że przyrost masy ciała szczurów z pierwszej grupy był średnio o 5% większy. W innych badaniach karmienie szczurów roztworami 32% glukozy, fruktozy lub roztworami sacharozy spowodowało zwiększenie przybierania masy ciała i ilości spożywanej energii w porównaniu do grupy kontrolnej. Szczury spożywające roztwory fruktozy i sacharozy miały również zmniejszoną zdolność tolerancji glukozy. Dodatkowo zwierzęta spożywające fruktozę miały wyższy poziom trójglicerydów w osoczu co w połączeniu ze zmianami w sygnalizacji insuliny i regulacji leptyny, może pojawić się jako przyrost masy ciała i nieregulowane spożycie energii [10]. Badanie prowadzone przez 12 miesięcy na małpach, które miały zapewniony codzienny dostęp do glukozy i fruktozy ad libitum,

wykazało, że zwierzęta spożywające roztwór fruktozy charakteryzował większy przyrost masy ciała oraz mniejszy wydatek energetyczny organizmu [53].

Niewiele jest badań oceniających wpływ diety wysoko fruktozowej na wzrost masy ciała u ludzi. W jednym z nich wykazano, że spożywanie przez 3 tygodnie napoju słodzonego HFCS zwiększa całkowity dzienny pobór energii w porównaniu ze spożywaniem napoju słodzonego aspartamem, co wpływa na wzrost masy ciała [58].

Szczególnie zagrożenie może stanowić spożywanie syropu wysokofruktozowego zawartego w napojach. Jak wykazują badania nadmiar energii pochodzącej z napojów nie jest kompensowany zmniejszeniem jej pobierania z innych źródeł [16]. Badania przeprowadzone przez DiMeglio i Mattes [21] potwierdzają związek pomiędzy spożyciem słodzonych napojów, a wzmożonym apetytem na inne produkty co prowadzi do zwiększonego dziennego poboru energii z pożywieniem. W omawianym badaniu 15 zdrowych mężczyzn i kobiet otrzymujących przez 4 tygodnie słodzone napoje dostarczające 450 kcal/d, zyskało znacznie więcej na wadze, niż gdy tą samą ilość energii podano im w formie stałego pożywienia, tj. żelków. Wykazano, że gdy ludzie spożywają pokarmy płynne, kompensacja dostarczonych kalorii jest mniej precyzyjna, niż wtedy gdy źródłem energii są pokarmy stałe.

## SYROP WYSOKOFUKTOZOWY A INSULINOOPORNOŚĆ

Wysokie spożycie fruktozy sprzyja powstawaniu insulinooporności. W warunkach przyrostu masy ciała, spowodowanego nie pobudzeniem przez fruktozę wydzielania insuliny i leptyny, dochodzi do dodatniego bilansu energetycznego. Następstwem tego jest podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych. To z kolei może prowadzić do zmniejszenia wrażliwości na insulinę [5]. Poprzez zwiększoną ilość wolnych kwasów tłuszczowych w obrębie żyły wrotnej dochodzi do pobudzania wątrobowej syntezy glukozy, wzrostu stężenia glukozy we krwi, nasilonego wydzielania insuliny, a w dłuższym okresie uszkodzenia komórek beta trzustki, wydzielających insulinę [7, 16].

Inna teoria wyjaśnia jak **przewlekłe spożywanie fruktozy może prowadzić do cukrzycy typu 2**. Przedstawia hipotezę heksozoaminy, gdzie dopływ heksozoaminy jest uważany za odpowiedzialny w regulacji glukozy i ścieżek wrażliwych na sytość. Z nadekspresją glutaminy: amidotransferazy fruktozo-6-fosforanu, kluczowego enzymu regulującego syntezę heksozoaminy, wątroba wytwarza nadmiar kwasów tłuszczowych, mięśnie szkieletowe stają się odporne na insulinę i w rezultacie dochodzi do hiperinsulinemii. Prowadzi to do długotrwałego magazynowania energii, a ostatecznie otyłości i cukrzycy typu 2 [43].

Fruktoza wywołuje insulinooporność w wątrobie, objawiającą się upośledzeniem hamowania przez insulinę glukoneogenezy (Dirlewanger, Schreiner i wsp., 2000). Istotną rolę w tym zjawisku odgrywa aktywacja kinazy JNK, która zaburza przekaz sygnału z receptora insulinowego w hepatocycie, poprzez upośledzenie, indukowanej insuliny, fosforylacji reszt tyrozynowych substratów tego receptora [64].

Fruktoza zmniejsza również produkcję hormonu wytwarzanego w tkance tłuszczowej – adiponektyny. Wiąże się to

z występowaniem (niezależnie od ilości tkanki tłuszczowej) insulinooporności [61].

Mimo, że fruktoza nie powoduje poposiłkowego wydzielania insuliny, długotrwałe spożywanie diety bogatofruktozowej jest związane z podwyższonym poziomem insuliny poposiłkowej, co jest skutkiem insulinooporności obwodowej, wykształconej z powodu nadmiaru produkcji i akumulacji lipidów [45]. Litherland i wsp. [38] przeprowadzili 4-tygodniowe badanie na szczurach, karmiąc je dietą zawierającą 35% fruktozy i stwierdzili wystąpienie insulinooporności. Również badania przeprowadzone przez Lin i wsp. [37] na Tajwanie w grupie młodzieży (n = 1454) w wieku 12-16 lat wykazały związek pomiędzy spożyciem słodzonych napojów będących źródłem fruktozy a ryzykiem rozwoju insulinooporności, zwłaszcza w grupie osób otyłych. Autorzy podkreślają, że jest to bardzo niebezpieczne ponieważ sprzyja rozwojowi miażdżycy i zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy oraz chorób sercowo-naczyniowych już we wczesnych etapach życia. Insulinooporność jest często związana ze stężeniem krążącego C-peptydu. Przeprowadzono przekrojowe badania w celu oceny diety bogatofruktozowej, ładunku glikemicznego i związanego z tym stężenia peptydu C. Stwierdzono, że diety z najwyższą ilością fruktozy miały o 13,9% wyższe stężenia peptydu C niż diety z najmniejszą jej ilością. Warto zauważyć, że pacjenci z wysokim spożyciem błonnika zbożowego mieli o 15,6% niższe stężenia peptydu C [63].

U szczurów karmionych 66% roztworem fruktozy przez 2 tygodnie insuliny receptor mRNA i liczba odpowiednich receptorów insuliny w mięśniach szkieletowych i wątrobie była znacznie zmniejszona w porównaniu do szczurów karmionych standardową karmą. Ponadto wzrosło ciśnienie krwi i poziom trójglicerydów u szczurów karmionych fruktozą, mimo braku wzrostu masy ciała [14]. W innym badaniu, stwierdzono, że po 28 dniach karmienia szczurów fruktozą nie było zmian w stężeniu receptora insuliny, ale autofosforylacja stymulowana insuliny (mechanizm niezbędny do działania insuliny) została zmniejszona do 72% w wątrobie. Poziom białek receptora insuliny (IRS) był podobny, ale stwierdzono znaczące zmniejszenie fosforylacji IRS indukowanej insuliny zarówno w wątrobie jak i w mięśniach szczurów karmionych fruktozą [59].

## SYROP WYSOKOFUKTOZOWY A GOSPODARKA LIPIDOWA

Po spożyciu posiłków zawierających fruktozę obserwuje się wzrost stężenia triglicerydów we krwi. Jest on wprost proporcjonalny do ilości fruktozy w diecie. Wpływ spożytej fruktozy na gospodarkę lipidową można głównie tłumaczyć jej pobudzającym działaniem na syntezę triglicerydów w wątrobie, a także częściowo spowolnieniem eliminacji triglicerydów w wyniku zmniejszenia aktywności lipazy lipoproteinowej [41, 48]. Badania przeprowadzone przez Chong i wsp. [18] wykazały zmniejszenie aktywności enzymu lipazy lipoproteinowej po spożyciu posiłku obfitego we fruktozę, czego następstwem był wzrost lipemii.

Fruktoza pobudza szlaki metaboliczne prowadzące do nasilenia syntezy kwasów tłuszczowych. W przypadku glukozy proces glikolizy jest kontrolowany przez fruktofosfokinazę. Enzym ten jest aktywowany przez AMP oraz

fruktozo-2,6- bis fosforan w sytuacji gdy występuje zapotrzebowanie organizmu na energię lub składniki budulcowe, hamowany zaś przez wysokie stężenia ATP i cytrynianu. Fruktaza omija kontrolny etap szlaku glikolitycznego i jest dość szybko przekształcana w związki będące prekursorami kwasów tłuszczowych takie jak aldehyd glicerynowy, aldehyd 3-fosfoglicerynowy, pirogronian i acetylo-CoA. Z acetylo-CoA powstaje malonylo-CoA, początkowy produkt lipogenezy, który hamuje  $\beta$ -oksydację kwasów tłuszczowych i nasila lipogenezę wątrobową. Lipogeneza nasiloną jest także w adipocytach. Wchłonięta wraz z fruktozą glukoza pobudza wydzielanie insuliny, co wzmaga powyższe procesy. Zjawiska te powodują wzrost stężenia triglicerydów i cholesterolu VLDL w surowicy, a także stłuszczenie wątroby [6, 36, 51].

Badania przeprowadzone przez Angelopoulos i wsp. [4] potwierdziły, że duże ilości spożywanej fruktozy mogą wpływać na wzrost poposiłkowego stężenia triglicerydów. Przykładowo, gdy mężczyźni spożywali dietę zawierającą 17% fruktozy doszło do znacznego wzrostu (32%) stężenia triacylogliceroli w osoczu.

W 2008 roku Livesey i Taylor opublikowali metaanalizę oceniającą wpływ spożycia fruktozy na poziom glukozy we krwi i stężenie triglicerydów. Okazało się, że wpływ na poposiłkowy wzrost triglicerydów w osoczu nie występował przy spożyciu fruktozy poniżej 50 g/ dzień [39].

Dane określające wpływ fruktozy na stężenie cholesterolu nie są jednoznaczne. Część prac podaje, że wraz z podażą fruktozy wynoszącą około 20% całej energii z diety wzrasta poziom cholesterolu całkowitego i LDL [19]. Zbadano nawet, iż wzrost spożycia fruktozy o 2% powoduje wzrost stężenia cholesterolu LDL o 1% [30]. Inne prace jednak nie potwierdzają takiego wpływu [22].

Istnieje coraz więcej dowodów, że insulinooporność spowodowana spożyciem fruktozy jest również związana ze stymulowaną w wątrobie sekrecją VLDL. Na kilku modelach zwierzęcych badano mechanizm indukcji VLDL, a następnie obserwowano wzrost trójglicerydów w osoczu [48]. Okazuje się, że nadmiar wydzielania VLDL dostarcza zwiększone ilości kwasów tłuszczowych i trójglicerydów do mięśni i innych tkanek rozszerzając indukowaną insulinooporność [65].

Zwiększenie wydzielania VLDL może doprowadzić do reakcji łańcuchowej innych lipoprotein i lipidów, takich jak lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL). W badaniach porównano dietę z 20% zawartością fruktozy do diety skrobiowej z zawartością fruktozy poniżej 3%. **Dieta z 20% zawartością fruktozy inicjowała szybki wzrost cholesterolu całkowitego i LDL w surowicy odpowiednio o 9 i 11% [54].**

Innym czynnikiem przyczyniającym się do nadprodukcji VLDL jest wpływ fruktozy na peroksydację lipidów. Dieta wysokofruktozowa może skutkować hipertriglicerydemią i mieć działanie prooksydacyjne. Szczury karmione fruktozą wykazywały mniejszą ochronę przed peroksydacją lipidów [12].

Badanie przeprowadzone na szczurach przez Maślak i wsp. [42] wykazało, że stosowanie diety bogatofruktozowej powoduje istotny statystycznie wzrost masy wątroby, przy jednoczesnym braku wzrostu ich masy ciała. Stłuszczenie wątroby manifestujące się nadmiarem skumulowanego tłuszczu

w hepatocytach i zwiększoną ilością triacylogliceroli w surowicy może być przyczyną hepatomegalii. Także Ackerman i wsp. [1] odnotowali tendencję wzrostową masy wątroby szczurów wskutek spożycia diety wysokofruktozowej. Ponadto zauważyli w surowicy krwi nieistotny wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT), która należy do grupy enzymów wskazujących na uszkodzenie hepatocytów, związane np. ze stłuszczeniem wątroby. Wysoki poziom ALT może wskazywać na niealkoholowe stłuszczenie wątroby.

Badania przeprowadzone przez Girarda i wsp. [28] wykazały, że spożycie diety wysokofruktozowej przez szczury, poprzez wpływ na wzrastającą insulinooporność, hipertriglicerydemię i otyłość, indukują stres oksydacyjny. Przyczyną takiego stanu może być niski poziom witaminy E w osoczu, co wpływa na spadek obrony organizmu przed wolnymi rodnikami. Busserolles i wsp. [12] w swoich badaniach wykazali także trzy razy wyższy poziom wolnych rodników wśród szczurów karmionych dietą bogatofruktozową niż w grupie kontrolnej.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że hiperlipidemiczny i prooksydacyjny efekt spożywania diety wysokofruktozowej można redukować poprzez spożycie oligofruktozy. Oligofruktoza podawana szczurom karmionym dietą fruktozową zapobiegała wzrostowi poziomu trójglicerydów spowodowanemu spożywaniem fruktozy i obniżała ich wątrobową kumulację. Peroksydacyjny efekt działania fruktozy został również obniżony przez oligofruktozę co wskazuje na jej działanie ochronne [13].

Wykazano, że **identyczna ilość skrobi powoduje wzrost stężenia triglicerydów w około 60% mniejszym stopniu niż fruktoza**. Ponadto, efekt ten nasila się przy jednoczesnym stosowaniu diety bogatotłuszczowej [26]. Co więcej, u osób z insulinoopornością wpływ fruktozy na stężenie triglicerydów jest jeszcze wyższy. Badania na modelach zwierzęcych z insulinoopornością, na przykład na otyłych szczurach rasy Wistar, wykazały wpływ węglowodanów w diecie na produkcję trójglicerydów. Karmienie szczurów fruktożą spowodowało 56% wzrost szybkości wydzielania trójglicerydów oraz wzrost ich poziomu w osoczu o 86%. Karmienie glukożą nie wywarło wpływu na produkcję trójglicerydów. Glukoza stymuluje produkcję zarówno trójglicerydów i usuwanie TG, co wpływa na utrzymanie homeostazy. Fruktaza pobudza produkcję TG, ale utrudnia ich usuwanie, co wpływa na powstawanie dyslipidemii [32].

W badaniu przeprowadzonym przez Aeberli i wsp. [2] czynniki żywieniowe- szczególnie fruktoza zostały zbadane w odniesieniu do wskaźnika masy ciała, stosunku obwodu talii do bioder, profilu lipidowego osocza i wielkości cząsteczek LDL. Badanie było prowadzone w grupie 74 szwajcarskich uczniów w wieku 6- 14 lat. Stwierdzono, że poziom trójglicerydów w osoczu był wyższy, stężenie cholesterolu HDL było niższe, a rozmiar lipoprotein LDL był mniejszy u dzieci z nadwagą w porównaniu do dzieci z prawidłową masą ciała. Dzieci z nadwagą miały mniejsze cząsteczki cholesterolu LDL, a nawet po kontroli otyłości, spożyta z dietą fruktoza była jedynym żywieniowym czynnikiem wpływającym na ich wielkość. Wolna fruktoza (a nie ta zawarta w sacharozie) jest powiązana z wielkością cząsteczek LDL. Badania przeprowadzane na gryzoniach, psach i małpach ukazują, że wysokie zawartości fruktozy w diecie wpływają na

hiperlipidemię [29]. Aeberli i wsp [2] wysuwa hipotezę, że **wyższe spożycie fruktozy przez dzieci może zwiększać ryzyko rozwoju chorób układu krążenia w późniejszym wieku**, poprzez zmniejszenie wielkości cząsteczek LDL.

## SYROP WYSOKOFUKTOZOWY A NADCIŚNIENIE

Efektem ubocznym zachodzącej w wątrobie fosforylacji fruktozy w pozycji 1 przez fruktokinazę jest gromadzenie AMP, który następnie katabolizowany jest do kwasu moczowego. Hiperurykemia zmniejsza zaś śródbłonkową syntezę tlenu azotu, prowadząc do zmniejszenia jego ilości, co wpływa na wzrost ciśnienia tętniczego krwi [40]. Badania prowadzone na modelach zwierzęcych dowodzą, że **dieta bogato-fruktozowa powoduje wzrost ciśnienia tętniczego krwi**. Może być to spowodowane zwiększoną syntezą kwasu moczowego, hiperinsulinemią, upośledzeniem relaksacji naczyń krwionośnych oraz zwiększeniem w tkance tłuszczowej ekspresji receptora angiotensyny II [14]. Wpływ hiperinsulinemii i insulinooporności na nadciśnienie można tłumaczyć faktem, że zwiększone wydzielanie insuliny wpływa na wzrost napięcia układu adrenergicznego i wzmożone wydzielanie katecholamin. Można to także tłumaczyć wzrostem reabsorpcji płynów w świetle kanalików peroksymalnych kłębuszków nerkowych spowodowanym działaniem insuliny [26].

Ferder i wsp. [25] przeprowadzili badanie na szczurach, pojąc je przez 3 miesiące komercyjnym słodzonym napojem zawierającym 10% fruktozy. Stwierdzono, że szczury poza tendencją do zaburzeń lipidowych, wykazywały również 9% wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego, w stosunku do szczurów pojoynych wodą. Wpływ fruktozy na wzrost ciśnienia tętniczego autorzy tłumaczą zwiększoną syntezą kwasu moczowego, będącego inhibitorem tlenu azotu, który ma działanie relaksujące w stosunku do naczyń krwionośnych.

Badania przeprowadzone przez Kretowicza i wsp. [35] wykazały, że ilość spożywanej fruktozy może istotnie wpływać na regulację ciśnienia tętniczego oraz skuteczność terapii u osób chorych, będących nawet w 4 stadium przewlekłej choroby nerek. W ocenianej grupie chorych badacze zauważyli dodatnią korelację liniową pomiędzy spożyciem fruktozy, a stężeniem kwasu moczowego. Długotrwałe i nadmierne spożycie fruktozy skutkowało wzmożoną produkcją kwasu moczowego, który pełni istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego, a także może wpływać na wzrost ciśnienia poprzez stymulowanie wzrostu absorpcji sodu w przewodzie pokarmowym [40] Okazuje się, że **spożycie już jednej puszki napoju typu soft drinks dziennie zaburza homeostazę organizmu i wpływa na wzrost ciśnienia tętniczego krwi**. Stwierdzono, również że zależność ta jest większa u osób spożywających większe ilości soli [11].

Badanie PREMIER przeprowadzone wśród 810 dorosłych osób potwierdza związek spożycia napojów słodzonych syropem wysokofruktozowym ze wzrostem nadciśnienia. Dowiedzono, że zmniejszenie spożycia napojów słodzonych HFCS istotnie statystycznie wpływa na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi [17]. Również badanie przeprowadzone przez Nguyen i wsp. [46] w grupie 4867 Amerykanów w wieku 12-18 lat, również potwierdza wpływ zwiększonego stężenia kwasu moczowego spowodowanego spożyciem napojów słodzonych HFCS na rozwój nadciśnienia.

## PODSUMOWANIE

Znaczący wzrost konsumpcji fruktozy, wynikający z szerokiego wykorzystania syropów wysokofruktozowych w produkcji żywności może być ważnym czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju przewlekłych chorób niezakaźnych. Analiza danych literaturowych wskazuje, że **nadmierne spożycie fruktozy zaburza wydzielanie hormonów insuliny i leptyny, zakłóca kontrolę apetytu, zaburza metabolizm wątrobowy, prowadząc do rozwoju insulinooporności, cukrzycy, otyłości i chorób układu sercowo-naczyniowego**.

Biorąc pod uwagę fakt, że typowa dieta zachodnia zawiera nie tylko wysokie poziomy fruktozy, ale także jest bogata w tłuszcz i cholesterol, łatwo mogą wystąpić synergiczne oddziaływania między tymi składnikami, co w jeszcze większym stopniu zwiększa ryzyko rozwoju wymienionych schorzeń.

Pojawiające się wciąż nowe dowody naukowe wyraźnie sugerują, że wysokie spożycie fruktozy szybko staje się ważnym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju zespołu metabolicznego. Istnieje pilna potrzeba zwiększenia publicznej świadomości zagrożeń związanych z wysokim spożyciem fruktozy i większych starań w celu ograniczenia dodatku syropu wysokofruktozowego do żywności.

## LITERATURA

- [1] ACKERMAN Z., M. ORON-HERMAN, M. GROZOVSKI et al. 2005. "Fructose-Induced Fatty Liver Disease. Hepatic Effects of Blood Pressure and Plasma Triglyceride Reduction". *Hypertension* 45: 1012- 1018.
- [2] AEBERLI I., M.B. ZIMMERMANN, L. MOLINARI et al. 2007. "Fructose intake is a predictor of LDL particle size in overweight schoolchildren". *American Journal of Clinical Nutrition* 86: 1174 – 1178.
- [3] ANDERSON G. H., N. L. CATHERINE., D. M. WOODEND, T. M. WOLEVER. 2002. "Inverse association between the effect of carbohydrates on blood glucose and subsequent short-term food intake in young men". *American Journal of Clinical Nutrition* 76: 1023-1030.
- [4] ANGELOPOULOS T. J., J. LONDER, L. ZULKLEY, K. J. MELANSON, V. NGUYEN, A. HUFFMAN, J. M. RIPPLE. 2009. "The effect of high-fructose corn syrup consumption on triglycerides and uric acid". *Journal of Nutrition*, 139: 1242–1245.
- [5] ARNER P. 2001. "Free fatty acids- do they play a central role in type 2 diabetes?" *Diabetes, Obesity and Metabolism* 3 (Suppl): 11-19.
- [6] BANTLE J. P., S. K. RAATZ, W. THOMAS, A. GEORGOPOULOS. 2000. "Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects". *American Journal of Clinical Nutrition* 72: 1128–1134.
- [7] BERGMAN R.N., M. ADER. 2000. "Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes". *Trends in Endocrinology & Metabolism* 11: 351-356.
- [8] BIZEAU M.E., M. J. PAGLIASOTTI. 2005. „Hepatic adaptations to sucrose and fructose". *Metabolism Clinical and Experimental* 54: 1189-1201.

- [9] **BOCARSLY M., E. POWELL, N. AVENA, B. G. HOEBEL. 2010.** "High fructose corn syrup causes characteristic of obesity in rats: Increased body weight, body fat and triglyceride levels". *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 97, 101-106.
- [10] **BRAY G. A., S. J. NIELSEN, B. M. POPKIN. 2004.** „Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity”. *American Journal of Clinical Nutrition* 79: 537-543.
- [11] **BROWN I. J., J. STAMLER, L. A. HORN et al. 2011.** „Sugar-Sweetened Beverage, Sugar Intake of Individuals, and Their Blood Pressure. International Study of Macro/Micronutrients and Blood Pressure”. *Hypertension* 57: 695-701.
- [12] **BUSSEROLLES J., E. GUEUX, E. ROCK, A. MAZUR, Y. RAYSSIGUIER. 2002.** „Substituting honey for refined carbohydrates protects rats from hypertriglyceridemic and prooxidative effects of fructose”. *Journal of Nutrition* 132, 11: 3379-3382.
- [13] **BUSSEROLLES J., E. GUEUX, E. ROCK, C. DEMIGNE, A. MAZUR, Y. RAYSSIGUIER. 2003.** „Oligofructose protects against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats”. *Journal of Nutrition* 133: 1903-1908.
- [14] **CATENA C., G. GIACCHETTI, M. NOVELLO et al. 2003.** „Cellular mechanisms of insulin resistance in rats with fructose-induced hypertension”. *American Journal of Hypertension* 16: 973-978.
- [15] **CICHOSZ G., A. AMBROZIAK, M. KOWALSKA, M. ALJEWICZ. 2011.** „Syrup glukozowo-fruktozowy – zagrożenia zdrowotne”. *Przegląd Mleczarski* 10: 20-24.
- [16] **CIOK J., T. TALIKOWSKI, I. WYROBEK. 2004.** „Fruktoza jako czynnik ryzyka przewlekłych chorób metabolicznych”. *Żywność Człowieka i Metabolizm* 31, 1: 88 – 95.
- [17] **CHEN L., B. CABALERRO, D. C. MITCHELL et al. 2010.** „Reducing Consumption of Sugar-Sweetened Beverages is Associated With Reduced Blood Pressure. A Prospective Study Among United States Adults”. *Circulation* 121: 2398-2406.
- [18] **CHONG M. F., B. A. FIELDING, K. N. FRAYN. 2007.** „Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia”. *American Journal of Clinical Nutrition* 85 (6), 1511-1520.
- [19] **COULSTON A.M., R.K. JOHNSON. 2002.** „Sugar and sugars: myths and realities”. *Journal of the American Dietetic Association* 102: 351-353.
- [20] **DHINGRA R., L. SULLIVAN, P. F. JACQUES et al. 2007.** “Soft Drink consumption and Risk of Developing Cardiometabolic Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Middle-Aged Adults in the Community”. *Circulation* 116: 480-488.
- [21] **DIMEGLIO D. P., R. D. MATTES. 2000.** “Liquid versus solid carbohydrates: effects on food intake and body weight”. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 24, 6: 794-800.
- [22] **ELLIOT S. S., N. L. KEIM, J. S. STERN et al. 2002.** „Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome”. *American Journal of Clinical Nutrition* 76: 911-922.
- [23] **FAROOQI I. S., J. M. KEOGH, S. KAMATH et al. 2001.** “Partial leptin deficiency and human adiposity”. *Nature* 414: 34–35.
- [24] **FAROOQI I.S., G. MATARESE, G. M. LORD et al. 2002.** “Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency”. *Journal of Clinical Investigation* 110: 1093–1103.
- [25] **FERDER L., M. D. FERDER, F. INSERRA. 2010.** “The role of highfructose corn syrup in metabolic syndrome and hypertension”. *Current Hypertension Reports* 12: 105-112.
- [26] **FRIED S. K., S. P. RAO. 2003.** “Sugars, hypertriglyceridemia, and cardiovascular disease”. *American Journal of Clinical Nutrition* 78: 873-880.
- [27] **GABY A. R. 2005.** “Adverse effects of dietary fructose”. *Alternative Medicine Review - A Journal of Clinical Therapeutic* 10, 4: 294-306.
- [28] **GIRARD A., S. MADANI, F. BOUKORTT, M. CHERKAOU-MALKI, J. BELLEVILLE, J. PROST. 2006.** “Fructose-enriched diet modifies antioxidant status and lipid metabolism in spontaneously hypertensive rats”. *Nutrition* 22: 7-8: 758-766.
- [29] **HAVEL P. J. 2005.** “Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism”. *Nutrition Reviews* 63: 133–157.
- [30] **JEQUIER E., L. TAPPY. 1999.** “Regulation of body weight in humans”. *Physiological Reviews* 79: 451-480.
- [31] **JOHNSON R., L. APPEL, M. BRANDS, B. HOWARD et al. 2009.** “Dietary sugars intake and cardiovascular health: A scientific statement from the American Heart Association”. *Circulation* 120: 1011-1020.
- [32] **KAZUMI T., H. ODAKA, T. HOZUMI, Y. ISHIDA et al. 1997.** “Effects of dietary fructose or glucose on triglyceride production and lipogenic enzyme activities in the liver of Wistar fatty rats, an animal model of NIDDM”. *Endocrine Journal* 44: 239-245.
- [33] **KELISHADI R., M. MANSOURIAN, M. HEIDARI-BENI. 2014.** “Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: A systematic review and meta-analysis”. *Nutrition* 30: 503-510.
- [34] **KOSZKOWSKA A., A. DITTFELD, J. NOWAK i wsp. 2014.** „Cukier - czy warto go zastąpić substancjami słodzącymi?” *Borgis- Nowa Medycyna* 1: 36-41.
- [35] **KRETOWICZ M., G. GOSZKA, A. BYMORA, M. FLISIŃSKI, G. ODRWAŻ-SYPNIEWSKA, J. MANITIUS. 2011.** „Czy istnieje związek pomiędzy dziennym spożyciem fruktozy a wartościami ciśnienia tętniczego i stężeniem kwasu moczowego u chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy?” *Arterial Hypertension* 15, 6: 341-346.
- [36] **LE K.A., M. ITH, R. KREIS et al. 2009.** „Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes”. *American Journal of Clinical Nutrition* 89: 1760 - 1765.
- [37] **LIN W. T., T. F. CHAN, H. L. HUANG et al. 2016.** “Fructose-Rich Beverage Intake and Central Adiposity, Uric Acid, and Pediatric Insulin Resistance” *Journal of Pediatrics* 171: 90-96

- [38] **LITHERLAND G. J., E. HAJDUCH, G. W. GOULD, H. S. HUNDAL. 2004.** "Fructose transport and metabolism in adipose tissue of Zucker rats: diminished GLUT5 activity during obesity and insulin resistance". *Molecular and Cellular Biochemistry* 261, 1-2, 23-33.
- [39] **LIVESEY G., R. TAYLOR. 2008.** "Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies". *American Journal of Clinical Nutrition* 88, 5: 1419-1437.
- [40] **MADERO M., S. E. PEREZ-POZO, D. JALAL, R. J. JOHNSON, L. G. SÁNCHEZ-LOZADA. 2011.** "Dietary fructose and hypertension". *Current Hypertension Reports* 13: 29-35.
- [41] **MALIK V. S., F. B. HU. 2015.** "Fructose and Cardiometabolic Health. What the Evidence From Sugar-Sweetened Beverages Tells Us". *Journal of the American College of Cardiology* 66, 14: 1615-1624.
- [42] **MAŚLAK E., R. B. KOSTOGRYS, M. FRAN-CZYK-ŻARÓW, P. M. PISULEWSKI. 2009.** "Wpływ diety z dodatkiem fruktozy i sprzężonych dienów kwasu linolowego (CLA) na masę ciała i wątroby oraz stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT) u szczurów". *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość.* 65, 4: 368-374.
- [43] **MCCLAIN D. A. 2002** "Hexosamines as mediators of nutrient sensing and regulation in diabetes". *Journal of Diabetes and its Complications* 16: 72-80.
- [44] **MORA S., J. E. PESSIN. 2002.** "An adipocentric view of signaling and intracellular trafficking". *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 18: 345-356.
- [45] **NAKAGAWA T., H. HU, S. ZHARIKOV, K. R. TUTTLE, R. A. SHORT et al. 2006.** "A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome". *American Journal of Physiology - Renal Physiology* 290: 625-631.
- [46] **NGUYEN S., H. K. CHOI, R. H. LUSTIG et al. 2009.** "Sugar-Sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents". *Journal of Pediatrics* 154, 6: 807-813.
- [47] **PARKER K., M. SALAS, V. C. NWOSU. 2010.** "High fructose corn syrup: Production, uses and public health concerns". *Biotechnology and Molecular Biology Review.* 5, 5: 71-78.
- [48] **PARKS E.J., M.K. HELLERSTEIN. 2000.** "Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms". *American Journal of Clinical Nutrition* 71: 412-433.
- [49] **SAAD M. F., A. KHAN, A. SHARMA et al. 1998.** "Physiological insulinemia acutely modulated plasma leptin". *Diabetes* 47: 544-549.
- [50] **SAAD A. F., J. DICKERSON; T. B. KECHICHIAN et al. 2016.** "High-fructose diet in pregnancy leads to fetal programming of hypertension, insulin resistance, and obesity in adult offspring" *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 215, 3: 378 e1-6.
- [51] **SADOWSKA J., M. RYGIELSKA. 2014** "Technologiczne i zdrowotne aspekty stosowania syropu wysokofruktozowego w produkcji żywności". *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość.* 94, 3: 14-26.
- [52] **SCHWARTZ M. W., S. C. WOODS, D. J. PORTE, R. J. SEELEY, D. G. BASKIN. 2000.** "Central nervous system control of food intake". *Nature* 404: 661-671.
- [53] **STANHOPE K.L., P. J. HAVEL. 2008.** "Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose, or high-fructose corn syrup". *American Journal of Clinical Nutrition* 88, 1733S-1737S.
- [54] **SWANSON J.E., D.C. LAINE, W. THOMAS, J. P. BANTLE. 1992.** "Metabolic effects of dietary fructose in healthy subjects". *American Journal of Clinical Nutrition* 55: 851-856.
- [55] **TAPPY L., K. A. LE. 2010.** "Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity". *Physiological Reviews* 90, 1: 23-46.
- [56] **TEFF K. L., S. S. ELLIOTT, M. TSCHOP et al. 2004.** "Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89: 2963-2972.
- [57] **TEFF K. L., J. GRUDZIAK, R. R. TOWNSEND et al. 2009.** "Endocrine and metabolic effects of consuming fructose and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94: 1562-1569.
- [58] **TORDOFF M. G., A. M. ALLEVA. 1990.** "Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight". *American Journal of Clinical Nutrition* 51: 963-969.
- [59] **UENO M., R. M. BEZERRA, M. S. SILVA. 2000.** "A high-fructose diet induces changes in pp185 phosphorylation in muscle and liver of rats". *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 33: 1421-1427.
- [60] **VARTANIAN L. R., M. B. SCHWARTZ, K. D. BROWNELL. 2007.** "Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis". *American Journal of Public Health* 97: 667-675.
- [61] **WEYER C., T. FUNAHASHI, S. TANAKA. 2001.** "Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86: 1930-1935.
- [62] **WIERZEJSKA R. 2015.** "Fruktoza w przetwórstwie żywności. Kontrowersje dietetyczne". *Przemysł Spożywczy* 1, 35-37.
- [63] **WU T., E. GIOVANNUCCI, T. PISCHON et al. 2004.** "Fructose, glycemic load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentrations in US women". *American Journal of Clinical Nutrition* 80: 1043-1049.
- [64] **WYSTRYCHOWSKI G., E. ŻUKOWSKA-SZCZĘCHOWSKA, E. OBUCHOWICZ i wsp. 2012.** "Węglowodanowe substancje słodzące a otyłość". *Przegląd Lekarski* 69, 4: 157-162.
- [65] **ZAMMIT V. A., I. J. WATERMAN, D. TOPPING, G. MCKAY. 2001.** "Insulin stimulation of hepatic triacylglycerol secretion and the etiology of insulin resistance". *Journal of Nutrition* 131: 2074-2077.