



Hoge inname fructose veroorzaakt metabole stoornissen

De consumptie van fructose is de afgelopen veertig jaar drastisch toegenomen. Nu is fructose al sinds jaar en dag een basiscomponent van onze voeding, omdat het in fruit en bepaalde groenten zit. Lange tijd werd fructose dan ook als neutrale, gezonde zoetstof beschouwd. Omdat fructose zeer zoet is, wordt de industriële vorm tegenwoordig veel gebruikt in frisdranken, vruchtensappen, zuivel, koek, snoep en gebak. Vooral kinderen en jongeren krijgen dus ongemerkt veel fructose binnen. Maar dit blijkt een keerzijde te hebben.

OVERCONSUMPTIE VAN FRUCTOSE wordt inmiddels steeds meer gezien als risicofactor voor tal van metabole leefstijlziekten, zoals niet-alcoholische leververvetting, bepaalde vormen van kanker, hart- en vaatziekten en nierziekten.¹ Maar wat is fructose eigenlijk?

Fructose (ook wel fruitsuiker, vruchtensuiker of levulose) is een enkelvoudige suiker die vooral in fruit, honing en bepaalde groenten zit, zoals wortels. Fructose komt ook voor in gebonden vormen, zoals in di-, oligo- en polysachariden. De disacharide sacharose bestaat bijvoorbeeld uit glucose en fructose. Invertsuiker is een suikervorm die veel door banketbakkers wordt gebruikt en die uit gelijke hoeveelheden glucose en fructose bestaat. Ook de vloeibare zoetstof glucose-fructosestroop (GFS) bevat, zoals de naam al aangeeft glucose en fructose, waarbij het fructosegehalte varieert van 5 tot 50%. Als het fructosegehalte hoger is dan 50% spreekt men van fructose-glucosestroop (FGS). FGS en GFS met een fructosegehalte hoger dan 10% worden in de Europese wetgeving

ook wel aangeduid met isoglucose. In de Verenigde Staten wordt de term High Fructose Corn Syrup (HFCS) gebruikt. HFCS 42 en HFCS 55 zijn veel gebruikte vormen met respectievelijk 42 en 55% fructose.

Fructose versus glucose

Hoewel fructose en glucose beide monosachariden zijn met vergelijkbare formules, worden ze op verschillende manieren gemetaboliseerd. Voor glucose is dit vrij bekend. Na het eten van koolhydraten neemt de hoeveelheid glucose in het bloed toe. Door de bètacellen van de alvleesklier wordt vervolgens het hormoon insuline gemaakt. Insuline zorgt ervoor dat glucose naar alle cellen wordt vervoerd als brandstof voor spieren en organen. Insuline activeert tevens het verzadigingshormoon leptine, waardoor je op tijd stopt met eten. Bij de metabolisatie van glucose zijn de enzymen fosfofructokinase en glucokinase betrokken, waarvan de activiteit wordt geremd door negatieve feedback en wordt gereguleerd door insuline.¹

Van fructose werd aanvankelijk gedacht

dat het uitsluitend in de lever werd gemetaboliseerd, waar het via de poortader naartoe wordt getransporteerd. Fructose blijkt echter ook te worden gemetaboliseerd op de plaats van absorptie, namelijk de dunne darm. Hierbij is het snelle en actieve enzym fructokinase betrokken. Fructokinase kent geen remming door feedback en zorgt ervoor dat fructose wordt omgezet in fructose-1-fosfaat (F1P), een potentieel toxisch tussenproduct. Fructose heeft dus nagenoeg geen effect op de bloedsuikerspiegelen ontsnapt aan de regulering van insuline. Ook volgt er geen verzadigingssignaal. Fructose wordt uiteindelijk in de lever opgeslagen als glycogeen en het restant wordt omgezet in triglyceriden of vet. In tegenstelling tot het gereguleerde glucosemetabolisme vindt de absorptie van fructose dus ongecontroleerd plaats en gebeurt opslag alleen in de lever of als vet. Afbraak van fructose leidt bovendien tot metaboliëten die lipogenese, de omzetting in vetzuren, stimuleren. Fructose kan ook bijdragen aan insulineresistentie, ook al zijn de onderliggende mechanismen hiervan nog onbekend.¹

GLUT-5 reguleert

Of fructose zich nu presenteert als pure fructose, GFS of HFCS, de absorptie ervan vindt voornamelijk plaats via glucose transporter 5 (GLUT-5), een transporter met een hoge affiniteit voor fructose. GLUT-5 komt tot expressie op de

enterocyten in de dunne darm en via het lumen in enterocyten. Transport van fructose vanuit de enterocyten naar de poortader gebeurt deels ook via GLUT-2. Een hoge instroom van fructose in de enterocyten induceert GLUT-5 expressie.² Zo neemt de absorptiecapaciteit van de darm toe om overmatige fructose te kunnen transporteren naar de lever. GLUT-5 activiteit is dus een belangrijkste regulator van de fructoseconcentratie in de poortader.¹ De capaciteit van de darm om fructose te absorberen, is verzadigbaar. Het vermogen van een gezonde volwassene om vrije fructose te absorberen, varieert van minder dan 5 g tot meer dan 50 g.

Hereditary Fructose Intolerance (HFI)

Twee stofwisselingsaandoeningen waarbij weinig fructose in de voeding voor problemen zorgt, zijn fructose-malabsorptie en Hereditary Fructose Intolerance (HFI). Bij HFI (of Fructose 1-Fosfaat Aldolase Deficiëntie) is er sprake van een potentieel ernstige erfelijke aandoening: het enzym fructose 1-fosfaat aldolase ontbreekt dat nodig is om fructose af te breken in de lever. Hierdoor stapelt het toxische fructose 1-fosfaat in de lever.³ Dit belemmert de verwerking van glucose en zorgt voor afbraak van ATP. Dit leidt weer tot urinezuuraccumulatie in de enterocyten, hepatocyten en renale tubulaire cellen en tot melkzuurvergiftiging en hypokaliëmie. Met toxiciteit voor de lever- en niercellen, en lever- en nierdisfunctie, tot gevolg.¹ Fructose-intolerantie wordt dan ook grotendeels beschouwd als een leverziekte. De incidentie van HFI bedraagt tussen de 1:12.000 en 1:50.000.

Fructose-intolerantie

Veel vaker komt een normale fructose-intolerantie voor (vergelijkbaar met lactose-intolerantie). Ongeveer één op de drie mensen heeft hier last van. Bij fructose-intolerantie ontbreekt een speciaal transporteiwit, waardoor fructose niet in de darmwandcellen van de dunne darm wordt opgenomen maar in de dikke darm terecht komt. Daar wordt de niet-geabsorbeerde fructose snel gefermenteerd door de darmbacteriën, waarbij zuren en gasen ontstaan. Deze gasen zorgen voor buikpijn, krampen en winderigheid.

Ook diarree komt veel voor. Bij fructose-intolerantie kunnen mensen kleine hoeveelheden fructose verwerken, maar de drempelwaarde waarbij symptomen optreden, varieert. Sommige mensen hebben al klachten bij één gram fructose, terwijl anderen probleemloos twintig gram kunnen eten. Mensen met fructose-intolerantie kunnen ook gevoeliger zijn voor andere niet-verteerbare koolhydraten, zoals polyolen (sorbitol, xylitol), raffinose (bonen) en inuline.

Fructose en NAFLD en cardiometabool risico

De verdeling van lichaamsvet, in het bijzonder vet in de lever, wordt erkend als risicofactor voor de cardiometabole gezondheid. Niet-alcoholische leververvetting (NAFLD) speelt dan ook een centrale rol in de cardiometabole (on)gezondheid. Veel studies tonen het verband aan tussen een hoge fructose-inname en leververvetting. De vraag is hoe de lever de grote instroom van lipiden, de gevolgen voor het lipoproteïenmetabolisme en de vasculaire gezondheid kan verwerken.⁴

Fructose en lipogenese

NAFLD, gekenmerkt door ophoping van triglyceriden in de lever, ontwikkelt zich wanneer de instroom van lipiden in de lever groter is dan de verwijdering ervan. NAFLD is inmiddels een veelvoorkomende oorzaak van chronische leverziekte. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat een verhoogde lipogenese een belangrijke oorzaak is van het ontstaan van NAFLD. Fructose stimuleert de lipogenese en laat zo het levervet toenemen. Ook draagt het bij tot een verhoogde uitscheiding van VLDL-cholesterol en onderdrukt het de vetzuuroxidatie in de lever. Lipogenese is sterk gereguleerd, waarbij belangrijke enzymen die betrokken zijn bij NAFLD verhoogd zijn. Hoge inname van fructose verhoogt de niveaus van deze betrokken enzymen nog verder, aangezien fructose via de poortader wordt geabsorbeerd en hoofdzakelijk aan de lever wordt geleverd.⁴

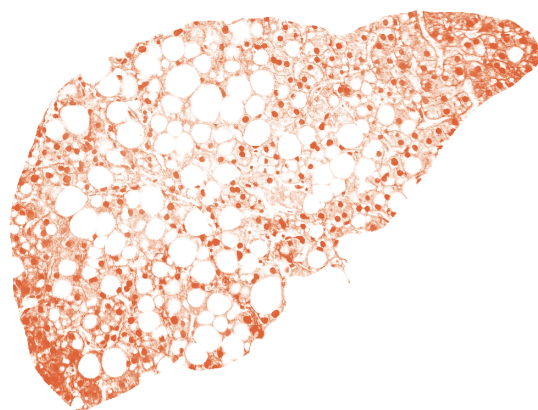
Fructose stimuleert lipogenese op diverse manieren. Het stimuleert sterolregulatory element-binding protein 1 (SREBP-1c), een belangrijke transcriptiefactor die de synthese van lipiden uit glucose in de lever regelt. Insuline is tevens een

belangrijke activator van SREBP-1c. Hoewel fructose de insulinesecretie niet rechtstreeks stimuleert, kan chronische inname van fructose leiden tot hyperinsulinemie, waardoor de activering van SREBP-1c verder toeneemt. Fructose bevordert ook lipogenese en lipidenaccumulatie door onderdrukking van de bèta-oxidatie en door bevordering van endoplasmatisch reticulum-stress (ER-stress) en urinezuurvorming. Fructose verhoogt de expressie van carbohydrate response element binding protein (ChREBP), een lipogene transcriptiefactor van het glucosemetabolisme en lipogenese. ChREBP regelt tevens de door fructose geïnduceerde toename van fibroblast growth factor 21 (FGF21). FGF21 voedt de lever om verdere ChREBP-activiteit, lipogenese en VLDL-secretie te verhogen.⁴

Fructose en urinezuur

Fructose lijkt het enige koolhydraat lijkt te zijn dat urinezuur kan genereren. De snelle fosforylering van fructose tot fructose-1-fosfaat verhoogt de instroom van monosachariden voor lipogenese en put de ATP-voorraden uit. Dit leidt tot de afbraak van het daaraan verwante adenosinemonofosfaat (AMP) en een verhoogde productie van urinezuur via het purinemetabolisme. Cellulaire depletie van ATP heeft nadelige gevolgen voor het energiemetabolisme, zoals verhoogde ER-stress en mitochondriale disfunctie. ER-stress is in verband gebracht met stofwisselingsziekten, waaronder NAFLD. ER-stress activeert de adaptieve signaalroute Unfolded Protein Response (UPR) om de normale ER-functie te herstellen. Een aanhoudende chronische UPR-respons kan de pathofysiologische toestand verergeren door lipotoxiciteit, insulineresistentie, ontsteking en apoptotische celdood.⁴

ER-stress activeert ook de transcriptiefactor X-box binding protein 1 (XBP1), die de vetzuursynthese in de lever regelt. Mitochondriale oxidatieve stress leidt tot verhoogde productie van citroenzuur en acetyl co-enzym A, twee metabolieten die lipogenese stimuleren. Dit kan verklaren waarom fructose lipogeen is. Samengevat lijkt fructose meerdere metabole routes in de lever te beïnvloeden, waardoor verhoogde lipogenese, produc-



tie van urinezuur, ER-stress en ontsteking kunnen ontstaan.⁴

Lipoproteïnen

In een Amerikaanse studie hadden hogere fructoseconsumenten ongunstigere lipidenwaarden, namelijk significant lager HDL-cholesterol, hogere triglyceriden en een hoge verhouding tussen triglyceriden en HDL-cholesterol, en hogere LDL-cholesterolwaarden. Dit maakt allemaal onderdeel uit van een atherogeen lipidenprofiel, een sterke risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen. Ook apolipoproteïne C-III (APOC3), een centrale regulator van het lipoproteïenmetabolisme, bleek aanzienlijk te stijgen na inname van fructose.⁴

Microbioom

Tot voor kort werd gedacht dat fructose leververvetting stimuleerde via lever-specifieke mechanismen. Recentere studies suggereren dat de darm-lever-as een belangrijke rol speelt. Een hoge consumptie van fructose kan namelijk leiden tot een afname van de microbiota in de darm en kan de darmbarrière verstoren.² Dit kan resulteren in systemische endotoxemie waardoor een ontstekingscascade ontstaat via macrofaag toll-like receptor 4 (TLR4)-signalering, met als gevolg tumornecrosefactor (TNF)-geïnduceerde hepatosteatose. Verschillende studies benoemen fructose als kritieke factor voor de progressie van NAFLD, waarbij daadwerkelijk verschillen zichtbaar waren in microbiële samenstelling tussen gezonde personen en NAFLD-patiënten. In een twee weken durende interventie met een isocalorisch koolhydraatarm dieet bij zwaarlijvige proefpersonen met NAFLD was er een duidelijke vermindering

zichtbaar van levervet en lipogenese en een toename van de bèta-oxidatie. Deze vermindering van cardiometabole risicofactoren ging tevens gepaard met een snelle toename van de foliumzuurproducerende darmmicrobiota *Streptococcus* en serum foliumzuurconcentraties.⁴

Fructose en kanker

Ook de samenhang tussen hoge fructoseconsumptie en het ontstaan van kanker wordt veel onderzocht.⁵ De consumptie van HFCS, het percentage mensen met overgewicht en diabetes type 2, en de incidentie van sommige vormen van kanker zijn in de afgelopen vijftig jaar parallel toegenomen. Dat maakt de directe invloed van fructose moeilijk vast te stellen. Er zijn echter aanwijzingen dat fructose een tumorbevorderaar is. Zo wordt fructose geabsorbeerd door GLUT-5, een transporter die in hoge mate tot expressie komt in verschillende kancercellijnen. Een associatie tussen fructose en kanker lijkt het meest aannemelijk voor alvleesklierkanker, maar ook voor longadenocarcinoom, myeloom, borstkanker en glioom, als gevolg van afwijkende GLUT-5-activiteit. Tot slot kan ook het ontstaan van lever- en colorectale tumoren door fructose worden bevorderd.¹

Endogene fructose synthese en sorbitolroute


Hoewel het overgrote deel van fructose afkomstig is uit voeding, kunnen we fructose ook endogeen synthetiseren via de sorbitolroute (polyolroute).

In deze route wordt glucose gereduceerd tot sorbitol door aldose-reductase. Sorbitol wordt vervolgens geoxideerd tot fructose. Endogeen gesynthetiseerde fructose vormt de primaire energiebron voor sperma en is dus belangrijk voor de vruchtbaarheid. Ook de placenta kan sorbitol synthetiseren, hetgeen de foetus kan gebruiken om fructose te synthetiseren. Dit wijst op een rol van endogene fructose voor de voortplanting en ontwikkeling. De activiteit van de sorbitolroute neemt toe bij diabetische hyperglykemie. Endogene fructosesynthese en polyolmetabolieten spelen een belangrijke rol in het ontstaan van diabetische microvasculaire complicaties. Fructoseconcentraties in sperma zijn verhoogd bij diabetes type 1 en obesitas, waardoor de vruchtbaarheid juist vermindert.⁶

Fructose vermijden

Er zijn geen richtlijnen voor de inname van fructose. De lever kan biochemisch gemiddeld 25 gram fructose per dag verwerken. Volgens een recente voedselconsumptiepeiling van het RIVM consumeren we gemiddeld 49 gram fructose per dag. Kinderen en volwassenen met fructose-intolerantie beperken de fructose-inname het beste tot 10-15 gram per dag. Bewerkte zoete producten en fruitsappen worden bij voorkeur helemaal vermeden. Fructosebronnen met vezels, zoals fruit en groenten, zorgen ervoor dat er minder fructose wordt omgezet in vet. Kies voor fruit laag in fructose, zoals de zuurdere vruchtensorten.

Conclusies

Uit alle voornoemde gegevens blijkt overmatige fructose-inname schadelijke metabole gevolgen te hebben. Een beter begrip van de onderliggende mechanismen waardoor fructose ziektes kan veroorzaken, biedt hopelijk ruimte op landelijk niveau voor een weloverwogen aanpak om fructose in voedingsmiddelen te verminderen en op individueel niveau om gezonde, fructose-arme voedingskeuzes te maken. 

REFERENTIES

voedingsgeneeskunde.nl/vg-24-1/hoge-inname-fructose-veroorzaakt-metabole-stoornissen