

Fruktose-Konsum

Kommt die Fruktose als Auslöser des metabolischen Syndroms in Frage?

Die Fruktose ist eine Hexose mit der gleichen chemischen Summenformel wie die Glukose: $C_6H_{12}O_6$. Im Unterschied zur Glukose, die an Position 1 eine Aldehydgruppe aufweist, besitzt das Fruktose-Molekül eine Ketogruppe an Position 2. In unserer Nahrung findet sich die Fruktose in freier Form in Früchten und Honig, in gebundener Form als Bestandteil der Saccharose oder Sukrose. In Nordamerika wird Fruktose in beträchtlichen Mengen in Form von High Fructose Corn Sirup (HFCS) konsumiert; dieser Sirup wird durch die Hydrolyse von Maisstärke und die weitere enzymatische Isomerisierung von Glukose zu Fruktose gewonnen. Der so erhaltene Zuckersirup enthält etwa 55 bis 70 Prozent Fruktose und weist im Vergleich zur Sukrose ein stärkeres Süßungsvermögen auf. Dieses Produkt findet heute weite Verbreitung in Sodas, Cornflakes zum Frühstück und industriellen Desserts in Nordamerika. Der nachfolgende Artikel fasst die Auswirkungen des hohen Fruktose-Konsums auf den Stoffwechsel zusammen.

Luc Tappy und Kim-Anne Lê

Zur Entwicklung des Fruktose-Konsums in den westlichen Ländern im Laufe der letzten Jahrzehnte liegen widersprüchliche Daten vor. Der Verbrauch freier Fruktose, der in den USA einen drastischen Anstieg erfahren hat, betrifft hauptsächlich den Konsum von Produkten, die mit HFCS gesüßt werden (1). Parallel dazu ist der Sukrose-Konsum zurückgegangen, während der Gesamtverbrauch von Fruktose (in freier Form oder in Sukrose mit Glukose gebunden) um etwa 10 Prozent zugenommen hat. In Europa existieren unseres Wissens keine detaillierten Angaben zum Fruktose-Konsum. Die Verwendung von HFCS in Europa bleibt bis zum heutigen Tag eine Randerscheinung; hier wird die Fruktose hauptsächlich über die Zufuhr von Sukrose konsumiert. Laut Schweizer Schätzungen hat der Zuckerkonsum pro Einwohner und Jahr in den letzten 25 Jahren um etwa 10 Prozent zugenommen (2).

Der Stoffwechsel der Fruktose

(Abbildung 1)

Trotz der Verwandtschaft der beiden Moleküle nutzt die Fruktose völlig andere Stoffwechselwege als die Glukose. Die Fruktose wird aus der Darmmukosa mithilfe eines spezifischen Transportproteins, des GLUT 5, absorbiert und von den intestinalen Zellen praktisch vollständig extrahiert. Hier beginnt auch bereits die Verstoffwechslung der Fruktose; in den systemischen Kreislauf gelangt nur ein unwesentlicher Anteil des Moleküls. Ein Teil der von der intestinalen Mukosa metabolisierten Fruktose wird in Laktat überführt. Welchen Stellenwert dieser intestinale Stoffwechselweg beim Menschen hat, ist allerdings nicht bekannt, beim Tier macht er jedoch etwa 10 bis 20 Prozent des gesamten Fruktose-Stoffwechsels aus. Der grösste Teil der aufgenommenen Fruktose (ca. 80–90%) gelangt in die Leber, wo die



Fruktose zunächst zu Triosephosphaten abgebaut wird. Diese werden anschliessend entweder im Krebszyklus oxidiert oder gelangen in Form von Laktat in den Kreislauf; sie können aber auch zu Glukose oder Glykogen beziehungsweise weiter zu Fettsäuren und Triglyceriden umgewandelt werden. Der quantitative Anteil dieser speziellen Stoffwechselwege ist nicht genau bekannt. Immerhin stellt die Synthese von Glukose und Glykogen in der Leber bei Weitem den wichtigsten Stoffwechselschritt dar (3–6).

Akute Wirkung der Fruktose

Die Einnahme einer fruktosereichen Mahlzeit erhöht die Glykämie nur unwesentlich. Zudem wird in den ersten Phasen des Fruktose-Stoffwechsels kein Insulin benötigt. Dies erklärt, warum die Fruktose zunächst als nützlicher Ersatzstoff für Sukrose in der Diätbehandlung des Typ-2-Diabetes angesehen wurde. Tatsächlich wird beim Typ-2-Diabetiker eine per os aufgenommene Fruktose-Gabe rascher verstoffwechselt als eine entsprechen-

de Glukose-Zufuhr, was sich in einem entsprechend geringeren Anstieg der Glykämie niederschlägt. Überdies generiert die Fruktose einen höheren thermischen Effekt als Glukose, sodass der postprandiale Energieverbrauch gesteigert wird, was für die Gewichtskontrolle einen gewissen Vorteil darstellt. Darüber hinaus sind nach Verabreichung von Fruktose weder unmittelbare Wechselwirkungen mit zugeführter Glukose zu erwarten, noch entsteht eine Insulinresistenz (7–10).

Chronische Wirkungen der Fruktose (Tabelle 1)

Trotz dieser potenziell nützlichen Effekte der Fruktose hat sich rasch herausgestellt, dass die Anreicherung der menschlichen und tierischen Ernährung mit Fruktose besorgniserregende Auswirkungen auf den Stoffwechsel hat. So konnten zahlreiche Studien bei Nagetieren belegen, dass eine an Fruktose oder Sukrose reiche Ernährung bereits innerhalb weniger Monate zu Adipositas, Dyslipidämie, Insulinresistenz, zu Diabetes mellitus oder zu Bluthochdruck führt (11–17). Die in der Literatur publizierten Resultate fallen allerdings je nach Tiergattung und Versuchsbedingungen sehr unterschiedlich aus (18).

Sämtliche durchgeführten Studien zeigen, dass die Fruktose die Plasmakonzentration der Triglyzeride beträchtlich erhöht, und zwar abhängig von der zugeführten Menge (Abbildung 2). Diese Beobachtung wurde sowohl bei Nagetieren als auch bei gesunden Probanden und Diabetikern gemacht (18–21). Für dieses Phänomen sind mehrere Mechanismen verantwortlich: Zum einen erhöht die Fruktose die De-novo-Lipogenese, also die Fettsäuresynthese aus Kohlenhydraten (21); ferner erhöht sie die Synthese von VLDL in der Leber (20). Beides begünstigt das Eindringen triglyzeridreicher Partikel in den Blutkreislauf. Wird die

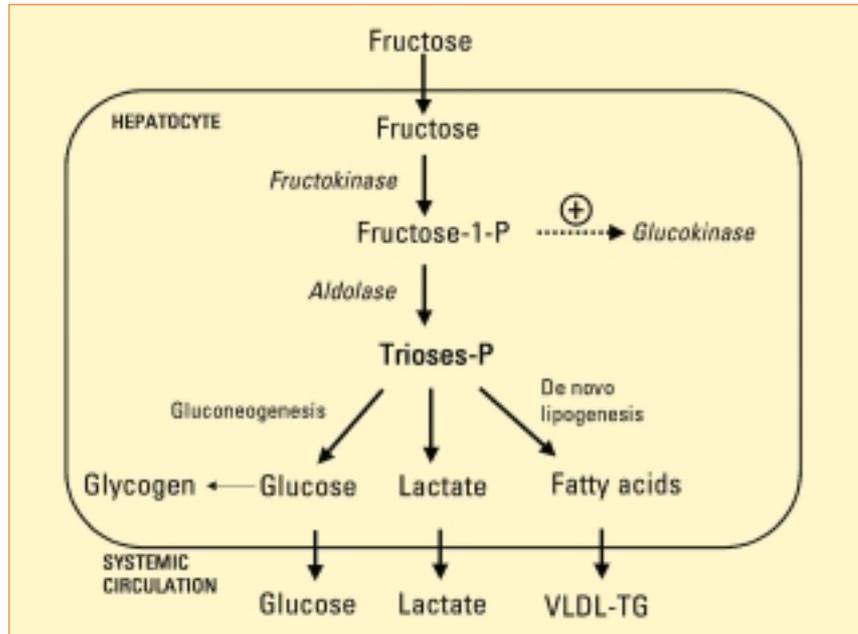


Abbildung 1: Die Fruktose wird hauptsächlich von der Leber extrahiert, in der sie durch das Enzym Fruktokinase in Triosephosphate umgewandelt wird. Die Triosephosphate der Leber werden anschließend umgewandelt: zu Glukose (Gluconeogenese), zu Glykogen (Glykogensynthese) oder zu Lipiden (De-novo-Lipogenese), oder sie werden zu Pyruvat und anschließend zu Laktat abgebaut oder aber zu CO₂ und H₂O oxidiert.

Fruktose dagegen mit einer triglyzeridreichen Mahlzeit aufgenommen, verringert sie sowohl deren metabolische Clearance als auch deren Verwertung (22). Zu den Auswirkungen auf den Triglyzerid-Spiegel kommt noch eine weitere Komplikation hinzu: In Tierversuchen wurde beobachtet, dass eine fruktose- oder sukrosereiche Ernährung auch die Ablagerung ektopischer Lipide in der Leber erhöht (23). Dieses Phänomen könnte zur Entwicklung einer Fettleber (Steatosis hepatis) oder darüber hinaus zu einer hepatischen Insulinresistenz führen. Diese Akkumulation hepatischer Lipide ist beim Menschen nicht zu beobachten, wenn die mit der Nahrung zugeführte Fruktose nur geringfügig erhöht ist, bei vermehrtem Fruktose-Verzehr liesse sich eine solche Wirkung allerdings nicht ausschliessen (24). Bei Nagern wie Ratten, Mäusen und syrischen Hamstern kommt es durch eine fruktosereiche

Ernährung zu einer erheblichen Gewichtszunahme bis hin zu Adipositas, einer (teilweise durch die Adipositas bedingten) Insulinresistenz sowie – relativ häufig – zu Diabetes mellitus. Die Gewichtszunahme ist sehr wahrscheinlich die Folge der steigenden Energiezufuhr und der positiven Energiebilanz. Die Insulinresistenz dürfte von der Ablagerung ektopischer Fette in den Skelettmuskelfasern sowie von vermehrtem oxidativem Stress herrühren, der wiederum zu einer Überproduktion freier Radikale führt. Beim Menschen wurden bis dato keine Langzeitstudien durchgeführt, die den Effekt eines übermäßigen Fruktose-Verzehrs auf die Gewichtszunahme belegen könnten. Es ist jedoch bekannt, dass die Leptin-Synthese abnimmt, wenn Fruktose statt Glukose mit der Nahrung zugeführt wird. Es wurde daher angenommen, dass die reduzierte Leptin-Synthese eine übermäßige Nahrungsaufnahme sowie eine entsprechende Gewichtszunahme begünstigen könnte (25). Beim Menschen wird zudem beobachtet, dass eine stark fruktosehaltige Ernährung zwar zu einer geringfügigen Zunahme der Glykämie sowie zu einer hepatischen Insulinresistenz führt, jedoch keine allgemeine Insulinresistenz nach sich zieht (24).

Als Folge einer fruktosereichen Ernährung könnte sich gelegentlich auch eine Hypertonie entwickeln. Im

Tabelle 1: Auswirkungen einer fruktosereichen Ernährung bei Tier und Mensch

Bei Nagetieren

- Erhöhung der De-novo-Lipogenese
- Erhöhung des Triglyzeridspiegels
- Erhöhung der hepatischen Glukose-Produktion
- Insulinresistenz am Muskel
- Hypertonie

Beim Menschen

- Erhöhung der De-novo-Lipogenese
- Erhöhung des Triglyzeridspiegels
- Erhöhung der hepatischen Glukose-Produktion (nicht konstant zu beobachten)

Tierversuch erwiesen sich vor allem Ratten als hochdruckgefährdet, was möglicherweise mit ihrer gesteigerten Sympathikusaktivität zusammenhängt. Allerdings wurde vermutet, dieser Effekt sei auf einen Bias des Versuchsprotokolls zurückzuführen, und zwar auf ein Magnesium- oder Kupfer-Defizit der Versuchstierernährung (25–27). Bei Mäusen sowie beim Menschen wurde unseres Wissen nicht belegt, dass die Fruktose – unabhängig vom Übergewicht – auch einen Bluthochdruck generiert.

Anzumerken ist noch, dass der Organismus durch die Gabe von Einfachzuckern wie der Fruktose einem erhöhten oxidativen Stress ausgesetzt ist, der mit der Produktion grösserer Mengen freier Radikale einhergeht. Dieses Phänomen könnte zur Entwicklung der Insulinresistenz sowie zur Entstehung von Gefässerkrankungen beitragen (28).

Einsatz der Fruktose zur künstlichen Ernährung von Intensivpatienten

Zehn Jahre lang (1970–1980) wurde der Einsatz von Fruktose in der parenteralen Ernährung untersucht, mit dem Ziel, eine Hyperglykämie bei den Intensivpatienten zu verhindern. Es stellte sich jedoch bald heraus, dass eine beträchtliche parenterale Fruktose-Zufuhr eine akute ATP-Verarmung in der Leber auslöst, die mit einer hepatischen Dysfunktion einhergehen kann. Aus diesem Grund wird die Fruktose seit Jahren in der parenteralen Ernährung nicht mehr eingesetzt (29). Im Laufe des vergangenen Jahrzehntes konnten mehrere Studien nachweisen, dass sich die Morbidität und Mortalität bei Intensivpatienten durch eine strikte Glykämiekontrolle senken lässt. Eine solche Glykämiekontrolle erfolgt in der Regel durch eine Insulinbehandlung; es können jedoch auch Nährlösungen für Diabetiker verwendet werden, in denen die Glukose teilweise durch Fruktose ersetzt wurde (30). Angesichts der Tatsache, dass die Hyperglykämie und ihre schädlichen Auswirkungen ein Sekundäreffekt des oxidativen Stresses sein können, die Fruktose-Zufuhr selbst aber auch oxidativen Stress nach sich zieht, und zwar unabhängig von einer Glykämieerhöhung, erfordert der Benefit solcher Nährlösungen hinsichtlich der Morbidität allerdings noch weitere Abklärungen (30–31).

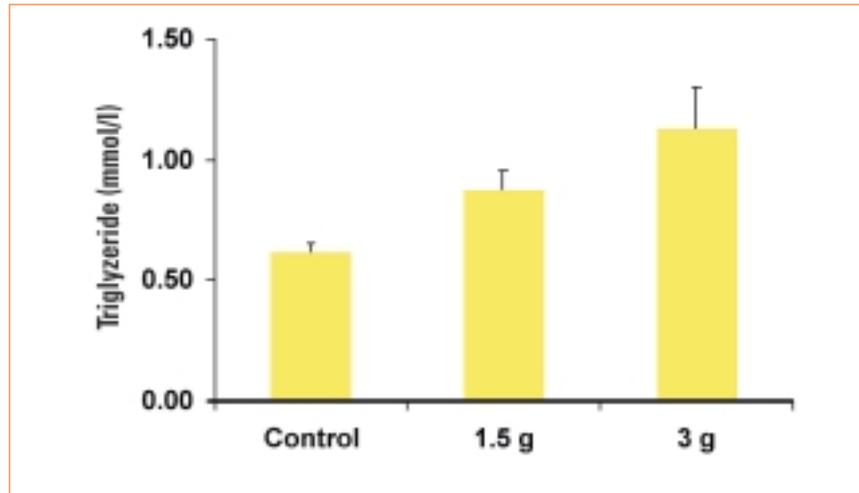


Abbildung 2: Auswirkung einer übermäßigen Fruktose-Zufuhr (1,5 und 3 g Fruktose/kg/KG pro Tag, 6 Tage lang) auf den Triglyzeridspiegel (im Nüchternzustand) (20, 24)

Schlussfolgerungen

Verschiedene Erkenntnisse legen die Vermutung nahe, dass der stark gestiegene Fruktose-Konsum ursächlich an der epidemisch um sich greifenden Adipositas und der steigenden Prävalenz des metabolischen Syndroms beteiligt sein könnte. Die verfügbaren Daten sind jedoch noch unvollständig, und mehrere offene Fragen müssen durch zusätzliche Studien geklärt werden.

Die seit einiger Zeit registrierte Zunahme des Fruktose-Konsums korreliert mit der zunehmenden Adipositasprävalenz. Zwar hat der Konsum freier Fruktose in Form von HFCS in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen, in Anbetracht der zahlreichen Fruktose-Quellen ist der Gesamtverbrauch jedoch noch moderat. Zwar führen im Tierversuch sowohl Sukrose als auch Fruktose zu einem metabolischen Syndrom, allerdings ist sehr wahrscheinlich, dass die Fruktose für die schädlichen Wirkungen der Sukrose die Hauptverantwortung trägt. Der gegenwärtige Wissensstand erlaubt jedoch kein Urteil darüber, ob die Zufuhr von Fruktose als freie Hexose (HFCS) zu anderen Wirkungen führen würde als ihre Gabe in Form von Sukrose. Im Übrigen muss noch darauf hingewiesen werden, dass die metabolischen Auswirkungen der Fruktose in Abhängigkeit von ihrer Herkunft erheblich variieren. So erhöht eine an Früchten reiche Ernährung den Lipidspiegel so gut wie gar nicht; ebenso führt eine aus Honig stammende Fruktose weder zu Hypertriglyzeridämie noch zu oxidativem

Stress, wie sie die alleinige Gabe von Fruktose nach sich zieht (32, 33). Solche Beobachtungen legen die Vermutung nahe, dass im Honig und in Früchten andere Bestandteile (Antioxidanzien, Fasern oder Mikronährstoffe etc.) eine entscheidende Schutzfunktion ausüben. Der Verzehr freier oder in Sukrose gebundener Fruktose scheint weniger bedenklich als der steigende Konsum von Softdrinks. In verschiedenen Studien, auch mit Kindern, wurde der Zusammenhang zwischen dem Konsum von Softdrinks und der Entwicklung der Adipositas aufgezeigt. Zwar wird hier kein Kausalzusammenhang aufgedeckt, doch legen solche Beobachtungen den Gedanken nahe, dass ein erhöhter Konsum von Kalorien und Monosacchariden, der nicht durch eine verminderte Zufuhr anderer Nährstoffe kompensiert wird, zusammen mit anderen Risikofaktoren (mangelnde körperliche Bewegung, Schlafstörungen etc.) an der Pathogenese der Adipositas sowie Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels mit beteiligt sein könnte (34, 35). Sicher ist, dass eine übermäßige Zufuhr von Fruktose oder Sukrose beim Tier ein metabolisches Syndrom auslösen kann. Allerdings muss man wissen, dass in solchen Tierversuchen Fruktose und Kalorien im Übermass verabreicht wurden. Unbestritten ist, dass bereits eine moderate Fruktose-Zufuhr beim Menschen zu einem Anstieg der Triglyzeridspiegel führt und so das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Nicht nachgewiesen werden konnte jedoch, dass ein erhöhter Fruktose-Verzehr zu einer muskulären Insulinresistenz oder zu einer gestörten Glukose-

Toleranz führt. Um die langfristigen Effekte der mit der Nahrung zugeführten Fruktose besser einschätzen zu können, wären Langzeitstudien mit Fruktose und/oder Interventionsstudien bei Subpopulationen mit hohem Fruktose-Konsum erforderlich. Es könnte schliesslich möglich sein, dass die Empfindlichkeit des Organismus auf die schädlichen Wirkungen der Fruktose mehrheitlich von Erb- und Umweltfaktoren abhängt und somit ausgesprochen individuell verläuft. Auch diese Hypothese lässt sich nur durch gezielte Interventionsstudien mit spezifischen Subpopulationen (Übergewichtige, Kinder von Typ-2-Diabetikern etc.) beantworten. ■

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Luc Tappy
Département de Physiologie Université de Lausanne et Division d'Endocrinologie, Diabète, et Métabolisme, CHUV
Lausanne

Literatur:

1. 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.
2. www.bag.admin.ch/themen/ernaehrung/00211/00470/01892/index.html
3. Mayes PA. Intermediary metabolism of Fructose. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 754S–765S.
4. Chandramouli V, Kumaran K, Ekberg K, Wahren J, Landau BR. Quantitation of the pathways followed in the conversion of Fructose to glucose in liver. *Metab Clin Exp* 1993; 42: 1420–1423.
5. Björkman O, Gunnarsson R, Hagström E, Felig P, Wahren J. Splanchnic and renal exchange of infused Fructose in insulin-deficient type 1 diabetic patients and healthy controls. *J Clin Invest* 1989; 83: 52–59.
6. Delarue J, Normand S, Pachiaudi C, Beylot M, Lamisse F, Riou JP. The contribution of naturally labelled ¹³C Fructose to glucose appearance in humans. *Diabetologia* 1993; 36: 338–45.
7. Lee BM, Wolever TM. Effect of glucose, sucrose and Fructose on plasma glucose and insulin responses in normal humans: comparison with white bread. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 924–28.
8. Tappy L, Randin JP, Felber JP, Chioloro R, Simonson DC, Jéquier E, DeFronzo RA. Comparison of thermogenic effect of Fructose and glucose in normal humans. *Am J Physiol* 1986; 250: E718–E724.
9. Simonson DC, Tappy L, Jéquier E, Felber JP, DeFronzo RA. Normalization of carbohydrate-induced thermogenesis by Fructose in insulin-resistant states. *Am J Physiol* 1988; 254: E201–E207.
10. Schwarz JM, Acheson KJ, Tappy L, Piolino V, Müller MJ, Felber JP, Jéquier E. Thermogenesis and Fructose metabolism in humans. *Am J Physiol* 1992; 262: E591–E598.
11. Reaven GM, Ho H, Hoffman BB. Effects of a Fructose-enriched diet on plasma insulin and Triglyzeride concentration in SHR and WKY rats. *Horm Metab Res* 1990; 22: 363–65.
12. Zavaroni I, Sander S, Scott S, Reaven GM. Effect of Fructose feeding on insulin secretion and insulin action in the rat. *Metabolism Clin Exp* 1980; 29: 970–73.
13. Donnelly R, Reed MJ, Azhar S, Reaven GM. Expression of the major isoenzyme of protein kinase-C in skeletal muscle, nPKC theta, varies with muscle type and in response to Fructose-induced insulin resistance. *Endocrinology* 1994; 135: 2369–2374.
14. Park OJ, Cesar D, Faix D, Wu K, Shackleton CH, Hellerstein MK. Mechanisms of Fructose-induced hypertriglyceridaemia in the rat. Activation of hepatic pyruvate dehydrogenase through inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase. *Biochem J* 1992; 282: 753–757.
15. Carmona A, Freedland RA. Comparison among the lipogenic potential of various substrates in rat hepatocytes: the differential effects of Fructose-containing diets on hepatic lipogenesis. *J Nutr* 1989; 119: 1304–1310.
16. Pagliassotti M, Prach PA. Quantity of sucrose alters the tissue pattern and time course of insulin resistance in young rats. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 1995; 269: R641–46.
17. Pagliassotti MJ, Horton TJ. Sucrose, insulin action and biologic complexity. *Recent Res Devel Physiol* 2004; 2: 337–353.
18. Le KA Tappy L. Metabolic effects of Fructose. *Curr. Op. Clin.Nutr. Metab. Care* 2006; 9: 469–75.
19. Havel PJ. Dietary Fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutrition Reviews* 2005; 63: 133–157.
20. Faeh D MK, Schwarz JM, Periasami R, Seongus P, Tappy L. Effect of Fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy males. *Diabetes* 2005; 54: 1907–1913.
21. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriaclyglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 412–433UI: 10648253
22. Thèse Oxford.
23. Bizeau ME, Pagliassotti MJ. Hepatic adaptations to sucrose and Fructose. *Metabolism: Clinical & Experimental* 2005; 54 (9): 1189–1201.
24. Le KA Faeh D Stettler R Ith M Kreis R. Verma-then P. Boesch C. Ravussin E. Tappy L. A 4-wk high-Fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1374–1379.
25. Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, Townsend RR, Keim NL, D'Alessio D, Havel PJ. Dietary Fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases Triglyzerides in women. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2004; 89: 2963–72.
26. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympatho-adrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374–81.
27. Busserolles J, Gueux E, Rock E, Mazur A, Rayssiguier Y. High Fructose feeding of magnesium deficient rats is associated with increased plasma Triglyzeride concentration and increased oxidative stress. *Magnesium Research* 2003; 16: 7–12.
28. Busserolles J, Gueux E, Rock E, Demigné C, Mazur A, Rayssiguier Y. Oligo-Fructose protects against the hyper Triglyzeridemic and pro-oxidative effects of a high Fructose diet in rates. *J. Nutr.* 2003; 133: 1903–1908.
29. Keller U. The sugar substitutes Fructose and sorbite: an unnecessary risk in parenteral nutrition]. *Schw. Med. Woch.* 1989; 119: 101–106.
30. Seematter G, Tappy L. Effect of nutritional support on glucose control. *Curr. Op. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2007; 10: 210–214.
31. Ling PR, Smith RJ, Bistrian BR. Acute effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on hepatic oxidative stress and the systemic inflammatory response in rats. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 555–560.
32. Hollenbeck CB. Dietary Fructose effects on lipoprotein metabolism and risk for coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 800S–809S.
33. Busserolles J, Gueux E, Rock E, Mazur A, Rayssiguier Y. Substituting honey for refined carbohydrates protects rats from hypertriglyzeridemic and prooxidative effects of Fructose. *J. Nutr.* 2002; 132: 3379–3382, 2002 Nov.
34. Popkin BM, Armstrong LE, Bray GM, Caballero B, Frei B, Willett WC. A new proposed guidance system for beverage consumption in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 529–542.
35. Striegel-Moore RH, Thompson D, Affenito SG, Franko DL, Obarzanek E, Barton BA, Schreiber GB, Daniels SR, Schmidt M, Crawford PB. Correlates of beverage intake in adolescent girls: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2006; 148: 183–187.