

UNIVERSITETET FOR MILJØ- OG BIOVITENSKAP



Forord

Det var min første dag i sommerferien 2011. Tusenvis av pensumsider var fordøyd, og ferie var sterkt etterlengtet! Allikevel var jeg nysgjerrig på en forelesningsfilm jeg hadde fått tilsendt, og jeg bestemte meg for å ta en rask titt. Filmen het «Sugar: the bitter truth» og ble holdt av professor Robert Lustig. Hans budskap var klart: fruktose og glukose har helt ulike helseeffekter, og fruktose er i større grad knyttet til det metabolske syndrom. Min første tilnærming til filmen var nok noe naiv, men tematikken engasjerte meg stort. Filmen satte i gang en strøm av tanker den sommeren, og førte til at jeg bestemte meg for å skrive denne masteroppgaven. Engasjementet har vært med meg hele tiden underveis i oppgaven. Dette, sammen med svært flinke veiledere, har gjort mastertiden min veldig spennende og lærerik!

Jeg vil rette en stor takk til mine veiledere, Birger Svihus og Tor Lea, som har fått meg engasjert i mat og helse både gjennom forelesninger og masterveiledning. Spesielt vil jeg takke min hovedveileder Birger Svihus. Utover svært god veiledning har du gitt meg en tro på at alt er mulig, delt og forsterket min lidenskap for vitenskapen, og gitt meg tro på meg selv og tankene i mitt eget hode.

Jeg vil også få takke Tove Devold, for å ha hjulpet meg med litteratur til smakskjemi. Familien vil jeg takke for korrekturlesing og for å ha sendt meg fruktosefilmen som satte i gang det hele. Og til slutt takk til tålmodige Håvard som har lyttet til utallige timer med fruktoseprat!

Faglig sett har jeg lært utrolig mye i denne masterperioden, og jeg har kommet ett skritt på veien i kritisk tenkning. For min egen del, har det aller viktigste vært funnet av et fagfelt jeg virkelig brenner for og vil jobbe med resten av livet!

"Et svar er alltid det stykke av veien som ligger bak deg. Det er bare et spørsmål som kan peke videre." - Jostein Gaarder

Ås, 16. april 2013

Sammendrag

Synet på sukker som næringsmiddel har endret seg de siste ti-årene. Tidligere antakelser, som blant annet at sukker ikke virker fetende, er i dag erstattet med kunnskap om klare sammenhenger mellom sukkerinntak og sykdom. Fruktoses rolle i denne sammenhengen er fortsatt noe uklart.

Målet med denne litteraturoversikten er å beskrive kroppens håndtering av fruktose, samt diskutere fruktoses rolle i kostrelaterte helseproblemer, med fokus på blodglukosehomeostase, fedme og karsykdom. På grunn av betydelige forskjeller mellom fruktoses og glukoses metabolisme, har disse to sukkerne ulike effekter. Et høyt inntak av fruktose kan føre til en rekke metabolske forandringer. De mest fremtredende forandringene er økt *de novo* lipogenese (DNL) og dermed endret lipidprofil i blod. Økt DNL kan også ha andre metabolske konsekvenser, som fettlever og fettlever-indusert insulinresistens, men disse er i mindre grad dokumentert hos mennesker. Sammenliknet med glukose har fruktose flere positive egenskaper, som høy relativ søthet, høy termogen effekt og lav glykemisk indeks. Det ser ikke ut til å være dokumentert at fruktose kan bidra vesentlig mer til fedme enn andre sukkerer, men det kan tenkes at fruktose kan ha en appetittøkende effekt. Fruktoses effekt på appetitt er imidlertid uklart. Tynntarmen har en begrenset absorpsjonskapasitet for fruktose når fruktose inntas alene. Inntak av ren fruktose kan dermed gi malabsorpsjon. Dette ser ut til å ha blitt oversett i flere studier og vil være en viktig faktor å ta hensyn til i fremtidig forskning. Generelt er det gjennomført få humanstudier, der effekten av et moderat fruktoseinntak er undersøkt. Slike studier, særlig knyttet til DNL, vil være nødvendige for kartlegging av fruktoses effekter ved et normalt inntak. Et normalt inntak av fruktose (ca. 50-60 g/dag) er trolig ikke mer helseskadelig enn inntak av andre typer sukker. Derimot kan man ikke utelukke at et høyt fruktoseinntak, særlig hvis dette skjer sammen med et høyt energiinntak av glukose/stivelse, kan ha negative helseeffekter gjennom *de novo* lipogenese.

Abstract

The view of sugar as a foodstuff has changed in the course of the last decades. Previous assumptions, including the assumption that sugar does not appear fattening, have been replaced by knowledge of a clear association between sugar intake and disease. Fructose's role in this context is still somewhat unclear.

The aim of this literature review is to describe the body's fructose management in addition to discuss the role of fructose in diet related health problems, focusing on glucose homeostasis, obesity and vascular disease. Due to significant differences in the metabolism of fructose and glucose, these two sugars have different effects. A high intake of fructose can lead to a number of metabolic changes, the most prominent being increased *de novo* lipogenesis (DNL) and altered lipid profile in the blood. Increased DNL can also have other metabolic consequences, such as fatty liver and fatty liver induced insulin resistance, but these effects are less documented in humans. In comparison to glucose, fructose has several positive properties such as high relative sweetness, high thermogenic effect and low glycemic index. No documentation that fructose may contribute substantially more to obesity than other sugars appears to exist, but it is conceivable that fructose may have an appetite enhancing effect. However, the impact fructose has on appetite remains unclear. When fructose is ingested alone, the small intestine has a limited capacity for fructose absorption, and intake of pure fructose can therefore result in malabsorption. This appears to have been overlooked in several studies, and is an important factor to take into consideration in future studies. In general, there are few studies on the effects of a moderate intake of fructose in humans. Such studies, particularly studies related to DNL, will be required for recording the effects of a normal fructose intake. A normal consumption of fructose (approx. 50-60 g/day) is probably not more harmful than consumption of other types of sugars. However, one cannot preclude that a high intake of fructose may have negative health effects through *de novo* lipogenesis, particularly if combined with a high energy intake in the form of glucose/starch.

Forkortelser

ApoB	apolipoprotein B
ASO	antisens oligonukleotid
ATP	adenosin trifosfat
cAMP	syklisk adenosin monofosfat
CoA	koenzym A
CT	computertomografi
DG	diglyserider
DNL	<i>de novo</i> lipogenese
eNOS	endotelial nitrogenoksid syntetase
FAO	FNs matvareorganisasjon (Food and Agriculture Organization of the United Nations)
FFK	fosfofruktokinase
GI	glykemisk indeks
GIP	gastrisk inhibitorisk polypeptid/glukoseavhengig insulinotrop polypeptid
GLP	glukagonliknende peptid
GLUT	glukosetransportør
HDL	høytetthets-lipoprotein

HFCS	høyfruktosesirup (high fructose corn syrup)
IRS	insulinreseptorsubstrat
ITS	irritabel tarm syndrom
IκB	inhibitorisk kappa B protein
IL	interleukin
JNK	c-Jun N-terminalkinase
LDL	lavtetthets-lipoprotein
LPL	lipoprotein-lipase
MIDA	masseisotopomer-distribusjonsanalyse
MKK	mitogenaktivert protein-kinase-kinase
MR	magnetisk resonans
NF-κB	nukleær-faktor kappa B
nPKC	«novel» proteinkinase C
PDH	pyruvat dehydrogenase
PDK	PDH-kinase
PGC	peroksisomproliferator-aktivert reseptor (PPAR)-γ koaktivator

PI 3-kinase	fosfatidylinositol 3-kinase
PPAR	peroksisomproliferator-aktivert reseptor
RQ	respirasjonskvotient
SNS	sentralnervesystemet
SRE	sterolresponsivt-element
SREBPs	sterolregulatorisk element-bindende proteiner
TG	triglyserid

Innhold

Forord	1
Sammendrag	2
Abstract	3
Forkortelser	4
Innhold	7
1. Innledning	10
2. Metode	13
3. Bakgrunn om fruktose	14
3.1 Struktur og egenskaper	14
3.2 Fruktoses søthet	15
4. Konsum	17
4.1 Kilder til fruktose	17
4.1.1 Renfremstilt fruktose	18
4.1.2 Frukt, bær og grønnsaker.....	19
4.1.3 Sukrose	19
4.1.4 Høyfruktosesirup	20
4.2 Anbefalinger	21
4.3 Fruktoseinntak	21
4.3.1 Inntak av sukker	21
4.3.2 Gjennomsnittlig daglig per capita-inntak av fruktose i USA	22
4.3.3 Beregning av det gjennomsnittlige daglige per capita-inntaket av fruktose i Norge.....	22
4.3.4 Hvor mye fruktose spiser de som spiser mest?.....	23
5. Fruktoseabsorpsjon, transport og metabolisme	24
5.1 Absorpsjon og transport.....	25
5.2 Absorpsjonskapasitet	26
5.2.1 Absorpsjonskapasiteten for fruktose varierer	28
5.2.2 Konsekvenser av malabsorpsjon	29
5.3 Fruktolysen og metabolisering i lever	30
5.3.1 Regulering av glykolyzen: fosfofruktokinasetrinnet	32
5.4 Metabolske mellom- og endeprodukter	32
5.4.1 Dannelse av glukose	33
5.4.2 Dannelse av glykogen.....	34

5.4.3	Dannelse av mellomproduktet pyrodruesyre	34
5.4.4	Dannelse av melkesyre	35
5.4.5	Dannelse av acetyl-CoA	36
5.4.6	Forbrenning	36
5.5	Oppsummering	37
6.	Dannelse av urinsyre i lever	37
6.1	Konsekvenser av økt urinsyrekonsentrasjon i sirkulasjonen.....	38
6.2	Oppsummering	40
7.	Effekter av fruktose på lipidmetabolismen.....	40
7.1	<i>De novo</i> lipogenese	40
7.1.1	Karbonatomer fra fruktose kan gå inn i DNL i lever.....	40
7.1.2	I hvilken grad vil fruktose gå inn i DNL?	41
7.1.3	Mulige mekanismer for stimulering av DNL i lever	45
7.1.4	β -oksidasjon og forbrenning	46
7.2	Lipidprofil i blod og karsykdommer	47
7.2.1	Triglyseridverdier i blod.....	47
7.2.2	HDL og LDL	50
7.3	Ikke-alkoholisk fettleversykdom	52
7.3.1	Lipidakkumulering i lever	53
7.3.2	Mekanismen bak lipidakkumulering og sykdomsutvikling.....	54
7.4	Oppsummering	55
8.	Innvirkning av fruktose på blodglukosehomeostase	56
8.1	Insulin	56
8.1.1	Effekt av fruktose på insulinutskillelse	57
8.1.2	Insulinreseptor og signalveier.....	57
8.2	Fruktose og blodglukosenivå	58
8.3	Blodglukoseregulering i ubalanse - insulinresistens og diabetes type 2	59
8.4	Studier av fruktoseinntakets effekt på insulinresistens og blodglukosehomeostase.....	60
8.4.1	Dyrestudier	60
8.4.2	Humanstudier	61
8.5	Teorier for hvordan fruktose kan gi insulinresistens	63
8.5.1	Fruktose og insulinresistens- et overblikk	63
8.5.2	Effekter via glukose.....	64
8.5.3	Akkumulering av lipider i lever	64
8.5.4	Metaflammasjon - en kobling mellom metabolisme og immunsystem.....	66

8.5.5 Oksidativt stress	69
8.6 Oppsummering	69
9. Fruktose og fedme	70
9.1 Appetittregulering.....	70
9.1.1 Insulin og leptin.....	71
9.1.2 GLP-1 og GIP	73
9.1.3 Ghrelin.....	74
9.1.4 Malonyl-CoA i hypothalamus	74
9.1.5 Studier av fruktose og appetitt.....	75
9.2 Totalt energiforbruk.....	76
9.3 Fedme	78
9.4 Oppsummering	79
10. Diskusjon.....	80
10.1 Fruktoses metabolske endeprodukter	80
10.1.1 Fordeling av fruktosekarbonatomer når fruktose inntas som eneste næringsstoff	80
10.1.2 Fordeling av fruktosekarbonatomer når fruktose inntas med andre næringsstoffer	81
10.1.3 Mulige konsekvenser av fruktosemetabolismen og de metabolske endeproduktene	81
10.1.4 <i>De novo</i> lipogenese.....	82
10.2 Hvilke metabolske effekter vil fruktose ha på gjennomsnittsnordmannen?	86
10.3 Generelle betraktninger for studiene av fruktoses effekt på ulike helseproblemer	87
10.3.1 Urealistiske mengder	87
10.3.2 Kontroll av energi- og næringsinntak.....	87
10.3.3 Heterogen studiepopulasjon	87
10.3.4 Kontrollgruppe	88
10.3.5 Malabsorpsjon	88
10.3.6 Respirasjonskvotienten og DNL.....	90
10.4 Kan inntak av fruktose gi karsykdommer?	90
10.4.1 Kan inntak av fruktose gi forhøyet blodtrykk?.....	90
10.4.2 Kan fruktose føre til en ugunstig lipidprofil i blod?	91
10.5 Kan fruktose forstyrre blodglukosehomeostasen?	94
10.6 Kan fruktose bidra til fedme?	96
10.7 Hvilke studier bør gjennomføres i fremtiden?	98
10.8 Hvilket sukkerer det teoretisk sett best å spise?	99
11. Konklusjon.....	100
12. Litteraturliste.....	101

1. Innledning

Hovedårsakene til dagens kostholdsrelaterte livsstilssykdommer er lite fysisk aktivitet kombinert med høyt inntak av energi i form av sukker, stivelse og/eller fett. I de aller fleste land, kulturer og samfunn er karbohydrater det kvantitativt viktigste energigivende næringsstoffet. I Norge har karbohydrater hatt en svært sentral rolle i ernæringen og har lenge utgjort over halvparten av energiinntaket til gjennomsnittsnordmannen (Johansson 2012). I 1980-årene anbefalte Statens ernæringsråd å øke inntak av korn (Ottesen 1989).

Karbohydratrike matvarer som potet og brød ble i samme tidsperiode fremhevet som sunn og helsebringende mat (Soløy 1988). I deler av ernæringsfagmiljøet rådet det også en misforståelse om at karbohydrater ikke omdannes til fett (Bjorntorp & Sjostrom 1978). Denne misforståelsen fikk videre konsekvenser for synet på sukkerinntakets sammenheng med livsstilssykdommer. På 1990-tallet gikk den danske ernæringsforskeren Arne Astrup ut og sa at sukker ikke omdannes til fett (Nielsen 2006). Dette synet satte preg på danskenes oppfatning av sukker. I den danske Sundhetsstyrelsens rapport om overvekt og fedme fra 1999 er ikke sukker nevnt med ett eneste ord (Sundhetsstyrelsen 1999). Året etter gikk det danske Fødevedredirektoratet ut og advarte mot sukker på grunn av manglende innhold av viktige næringsstoffer. De advarte mot at et stort sukkerinntak ville kunne bidra til mangelsykdommer, men fedme ble ikke nevnt som et problem (Larsen 2003). Det var ikke kun i Danmark at et slikt syn var gjeldende. William Clay fra FNs matvareorganisasjon (FAO) uttalte under en sukker-konferanse i 1997: «Eating sugar is not deadly. It does not cause obesity, diabetes, cardiovascular disease, hypoglycaemia, hyperactivity, cancer or lead to micronutrient deficiencies» (Nutrition Programmes Service. Food and Nutrition Division of the FAO 1997). Det norske fagmiljøet ser også ut til å ha blitt påvirket av dette synet. I samme tidsperiode var informasjonen på sukkerpakkene fra både Dansukker og Eldorado (figur 1a) nemlig: «Karbohydrater forbrennes før fett og protein. De omdannes ikke til fett, men blir til energi for muskler og hjerne, og de metter godt» (Aust-Agder kulturhistoriske senters innsamling av dagligvareemballasje 1995-1996). Denne påstanden gir altså inntrykk av at sukker ikke er fetende, og med slike uttalelser ble sukkerets negative effekter neglisjert.

Synet på sukker har endret seg drastisk siden dette. Det er nå liten tvil om at et høyt inntak av sukker i stor grad kan bidra til ulike livsstilssykdommer. På grunn av sine allsidige egenskaper og lave pris, er sukker fortsatt svært viktig i verdens nytelses- og matvareindustri. Man har ikke noe fysiologisk behov for sukker, og sukker har heller ingen positive

helseeffekter. Likevel inntar store deler av verdens befolkning raffinert sukker hver eneste dag.

På grunn av den klare sammenhengen mellom høyt sukkerinntak og livsstilssykdom, er det viktig med mer kunnskap om ulike sukkere (Cohen *et al.* 1966; Giaccari *et al.* 2009; Storlien *et al.* 1988; Yudkin 1972). Spesielt sentralt er det å finne ut om noen sukkere gir større risiko for sykdom enn andre. Sukker defineres i denne presentasjonen som alle mono- og disakkarider som kan fordøyes av enzymer skilt ut i tynntarmen. Det er hovedsakelig glukose og sukrose som har blitt satt i sammenheng med livsstilssykdom. Samtidig har enkelte fremhevet fruktose som det sunne sukkeret. På Fedon Lindbergs fruktosepakker står det for eksempel «naturlig alternativ til sukker» (figur 1b). Dette kan gi inntrykk av at fruktose er mer naturlig og dermed sunnere enn sukrose.

Derimot har flere forskningsmiljøer og medier, særlig i USA, i de siste årene begynt å fokusere på de negative effektene av fruktose. Både i amerikansk vitenskapelig litteratur og i amerikanske mediepresentasjoner beskrives fruktose som en viktig årsak til det metabolske syndrom (Lustig 2010; Lustig *et al.* 2012; Mercola 2012; Miller & Adeli 2008; Perez-Pozo *et al.* 2010). Det hevdes at fruktose er farligere enn glukose i denne sammenhengen. Også i Norge har fruktose blitt presentert på liknende måter, men det er publisert lite norsk vitenskapelig litteratur om temaet (Simonsen 2012; Splide 2012). I norsk varemerking er det ikke krav om å angi fruktoseinnhold. Fokuset på fruktose har vært lite, og fruktose som næringsmiddel har ikke vært omtalt av Statens næringsmiddelråd.

Formålet med denne oppgaven er å gi en oversikt over fruktoses helseeffekter i kroppen, ved å presentere studier publisert i vitenskapelige tidsskifter. Oppgaven vil beskrive kroppens håndtering av fruktose, samt diskutere fruktosens rolle for kostholdsrelaterte helseproblemer. Det vil bli lagt spesielt stor vekt på fruktosens rolle for blodglukosehomeostase, fedme og karsykdommer. I oppgaven vil norske fagtermer og ord bli brukt så langt det er mulig. Der norske faguttrykk ikke finnes, har en fornorsket versjon av uttrykkene blitt benyttet.



Figur 1. a) Sukrosepakke fra 1995-1996 (Aust-Agder kulturhistoriske senters innsamling av dagligvareemballasje 1995-1996) b) Fruktosepakke (Lund 2011)

2. Metode

Denne oppgaven er basert på vitenskapelige artikler innhentet ved hjelp av ikke-systematisk søk i databasene PubMed, Web of Science og Bibsys. I disse databasene ble det benyttet en rekke kombinasjoner av søkeordene «fructose», «glucose», «sucrose», «sugar» sammen med «metabolism», «insulin resistance», «overweight», «obesity», «relative sweetness», «absorption capacity», «glycemic index», «*de novo* lipogenesis», «thermogenesis», «type 2 diabetes» og «appetite regulation».

Både originalartikler og oversiktsartikler ble studert. Særlig vekt ble lagt på de nyeste, store oversiktsartiklene. Flere av artiklene benyttet i denne oppgaven har også blitt funnet i referanselisten til relevante artikler.

Så langt det har vært mulig, er den forskningen som diskuteres basert på kontrollerte forsøk og mekanistiske studier. Dersom noe annet ikke er nevnt, har resultatene fra de utvalgte studiene vært signifikante, og forsøkene har blitt gjennomført med en kontrollgruppe. I de fleste tilfeller har kontrollgruppen inntatt en diett med glukose eller stivelse. Epidemiologiske studier har blitt brukt i svært liten grad, og ved bruk er dette kommentert i teksten. I mange av de inkluderte studiene er det blitt benyttet kontroll- og forsøksdietter med liknende fordeling av makronæringsstoffene. Derfor vil dietter med energifordeling 50-60 % karbohydrat, 15-35 % fett og 10-25 % protein senere bli omtalt som dietter med normal makronæringsstoffsammensetning.

3. Bakgrunn om fruktose

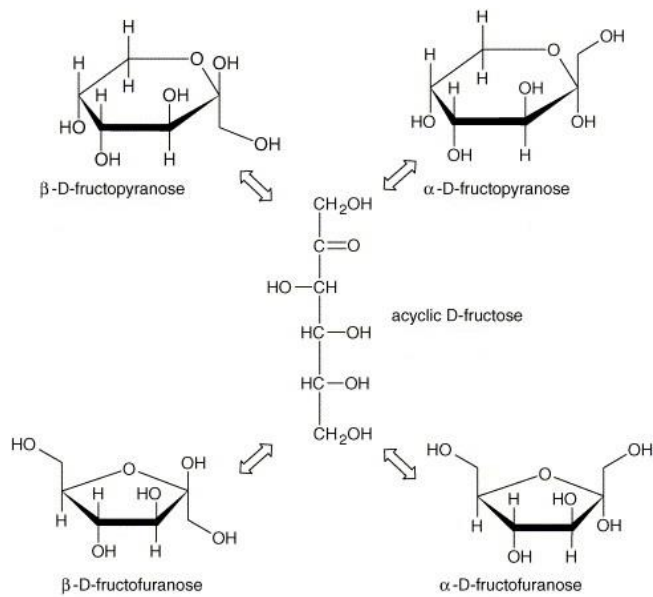
3.1 Struktur og egenskaper

Fruktose, også kalt levulose og fruktsukker, er et monosakkarid som naturlig forekommer i frukt, bær, honning og grønnsaker. Navnet fruktose kommer fra det latinske ordet «fructus» som betyr frukt. Fruktose løser seg lettere i vann, og er søtere enn glukose. På grunn av disse egenskapene, samt evnen til å bevare farge, holde på fuktighet og senke frysepunkt, tilsettes fruktose til ulike matvarer (Frøvik 2007).

Som monosakkarid, finner man fruktose i det industrielle produktet høyfruktosesirup (HFCS) samt i frukt, grønnsaker og honning. Dessuten finnes fruktose i disakkaridet sukrose (fruktose og glukose), trisakkaridet raffinose (glukose, fruktose, galaktose) og polysakkaridene fruktaner (β -D-fruktose koblet sammen med 2,6 eller 2,1-bindinger). I motsetning til fruktose og sukrose blir verken raffinose eller fruktaner fordøyd i human tynntarm (Hallfrisch 1990). I menneskekroppen finner man fruktose i linsa i øyet og i sædvæsken hos menn (Mayes 1993).

Fruktose er en heksose med samme kjemiske bruttoformel som glukose, men med ulik struktur. I åpen kjedeform har fruktose en ketogruppe på karbonatom nummer to. Fruktose er derfor en ketose (Grønneberg *et al.* 2002).

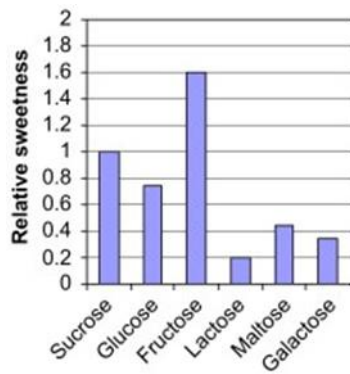
Som del av disakkaridet sukrose, forekommer fruktose alltid i furanoseform (5-ring), mens monosakkaridet fruktose alltid forekommer i pyranoseform (6-ring), som er den mest stabile formen. Både furanoseformen og pyranoseformen kan eksistere i α og β konfigurasjon (figur 2) (Sharp 1990).



Figur 2. De ulike tautomere formene av fruktose. *Fruktose kan eksistere i både pyranose og furanoseform som begge kan være i α og β konfigurasjon (Kuusisto et al. 2005).*

3.2 Fruktoses søthet

En måte å beskrive grad av søthet på er å angi relativ søthet. Sukrose brukes da som en standard hvor den relative søtheten settes til 100. Andre stoffers søthet måles så i forhold til sukrose (figur 3). Fruktose har en høyere relativ søthet enn glukose, men den nøyaktige verdien varierer i ulike litteraturkilder fra ca. 1,2-1,8 (Gwak *et al.* 2012; Hugenholtz 2008; Thommessen & Krogh 2001). Fruktose har høyere relativ søthet enn sukrose. For å oppnå en gitt søthet kan man derfor bruke en mindre mengde fruktose enn mengden man må bruke av sukrose. Relativ søthet er ulik for en blanding av like mengder fruktose og glukose (invertsukker) og sukrose. Ved konsentrasjoner under 10 % er sukrose søtere enn invertsukker, og ved konsentrasjoner over 20 % er invertsukker litt søtere enn sukrose. Fenomenet forklares med selv-synergisme, og særlig skal glukose ha en slik selv-synergistisk effekt (Shallenberger 1993).

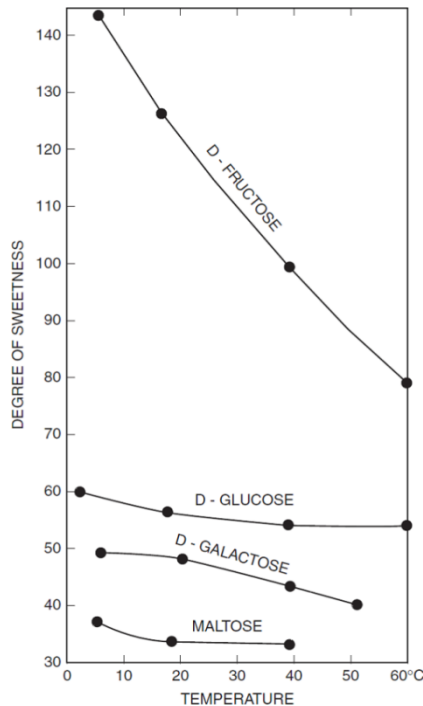


Figur 3. Relativ søthet for ulike typer sukker. *Fruktose har den høyeste relative søtheten av naturlige sukkere (Hugenholtz 2008). Relativ søthet måles ved hjelp av et sensorisk panel under standardiserte betingelser, dvs. bestemt temperatur, konsentrasjon og pH. Betingelsene ble ikke oppgitt i denne referansen.*

Det kan være flere årsaker til at den relative søtheten til fruktose varierer i ulike litteraturkilder. Ved måling av relativ søthet brukes et sensorisk panel. Dette består av personer som er opptrent til å smake og bestemme smaksintensiteter. Siden en slik måling baserer seg på en subjektiv opplevelse av søthet, kan resultatene fra ulike panel bli noe forskjellige. Målingen av relativ søthet sier også kun noe om den relative søtheten under en viss temperatur, pH og konsentrasjon. Disse forholdene har innvirkning på hvilken fruktoseform (furanose- og pyranoseform) som dominerer. De forskjellige formene har ulik relativ søthet, og ved ulike betingelser i ulike forsøk vil søtheten variere (Gwak *et al.* 2012). Det finnes ingen standardbetingelse for måling av relativ søthet, men i følge Ingemar Gröön, senior manager i Nordic sugar, måles gjerne relativ søthet ved romtemperatur, nøytral pH og konsentrasjoner mellom 5-10 %.

Krystallinsk fruktose består av 100 % β -D-fruktopyranose, som er den søtteste formen. Når krystallinsk fruktose løses i vann, vil den mutarotere og danne andre tautomere former (Shallenberger 1993). Dette vil gjøre at den relative søtheten reduseres (Shallenberger 1978). Hvilke fruktoseformer som dominerer i løsning er svært temperaturavhengig. Forekomsten av β -D-fruktopyranose øker ved lavere temperaturer, mens forekomsten av β -D-fruktofuranose øker ved høyere temperaturer (Wrolstad 2012). Den relative søtheten til fruktose vil derfor avta med økende temperaturer og øke med fallende temperaturer (Shallenberger 1978). Det er et tilnærmet lineært forhold mellom reduksjon i søtheten av fruktose og temperatur mellom 0 og 60 °C, som vist i figur 4 (Shallenberger 1978). I varm drikke eller mat må man altså bruke mer fruktose enn ved lavere temperaturer for å oppnå samme relative søthet. Den relative

søtheten til fruktose er altså svært avhengig av temperatur og om den er oppløst eller i fast form. Relativ søthet av glukose er derimot temperatuvarhengig. Dette fordi furanoseformene kun forekommer i spormengder, dermed er det kun α og β -pyranose som eksisterer i betydelige mengder (Shallenberger 1993).



Figur 4. Effekt av temperatur på relativ søthet for ulike sukkere. *Den relative søtheten til fruktose er temperatuvarhengig og avtar med økende temperatur (Shallenberger 1978).*

4. Konsum

4.1 Kilder til fruktose

Fruktosen man får i seg via kosten er hovedsakelig fra frukt, bær, grønnsaker, honning og sukker/høyfruktosesirup eller fra ren fruktose (Park & Yetley 1993). På verdensbasis er sukrose den viktigste kilden til fruktose i kosten. Hele 90 % av de energigivende søtningsstoffene som brukes i verden er sukrose (White 2008). Hovedkilden til fruktose i de fleste land er dermed sukrose, men dette varierer. I USA står høyfruktosesirup for ca. 50 % og i Japan for over 25 % av konsumert søtningsstoff (Segal *et al.* 2007). Sukrose og høyfruktosesirup har omtrent lik fordeling av fruktose og glukose. Forskjellen ligger i at sukrose er et disakkarid, mens høyfruktosesirup er en monosakkaridblanding (Havel 2005). For de fleste aldersgrupper i USA, er søte drikker og søte bakervarer de viktigste kildene til fruktose i form av sukrose og høyfruktosesirup (Park & Yetley 1993). Fruktose som

monosakkarid finner man i produkter som drue, eple, tomat, honning og appelsinjuice (tabell 1).

Tabell 1. Innhold av glukose, fruktose og sukrose i utvalgte matvarer. Innholdet er oppgitt i gram per 100 gram spiselig vare (Hallfrisch 1990).

Food	Glucose	Fructose	Sucrose	Total sugars
Fruits				
Apple, raw	2.3	7.6	3.3	13.3
Banana, raw	4.2	2.7	6.5	15.6
Cherry, raw	8.1	6.2	0.2	14.6
Grape, raw	6.5	7.6	0.4	18.1
Pineapple, raw	2.9	2.1	3.1	11.9
Watermelon	1.6	3.3	3.6	9.0
Vegetables				
Carrot, raw	1.0	1.0	3.6	6.6
Corn, sweet	0.5	0.3	1.5	2.6
Onion, raw	2.4	0.9	1.3	6.2
Peas, cooked	0.2	0.1	4.8	5.8
Tomato, raw	1.1	1.4	0	2.8
Legumes				
Beans, w/pork	1.6	1.4	4.3	8.3
Chick-peas	0.1	0.1	1.2	4.8
Lentils, cooked	0	0.1	0.5	1.8
Peanuts, dried	0.2	0	3.8	4.3
Soybeans	0.1	0.2	0.5	3.0
Sweets				
Corn syrup	14.9	1.2	2.2	37.0
Honey	33.8	42.4	1.5	81.9
Molasses	7.4	7.9	26.9	42.8
Maple syrup	2.3	0.9	59.1	62.3
Brown sugar	5.2	0.4	84.3	89.9
Processed foods				
Fruit cocktail	6.0	6.0	3.3	15.3
Orange juice	5.3	4.6	0.7	10.6
Bread, white	1.8	1.5	0.1	3.9
Fruitcake	11.3	11.3	20.5	43.1
Cola	4.0	4.4	2.1	10.6
Milk chocolate	0.2	0.1	46.8	52.1
Toffee	6.7	5.2	40.9	55.4
Raisin bran	7.3	8.2	10.1	26.6
Shredded wheat	0.1	0	0.3	0.4
Cherry brandy	16.5	16.1	0	32.6

*Grams per 100 g edible portion.

4.1.1 Renfremstilt fruktose

Det finnes ikke tilgjengelige data om nøyaktig inntak av renfremstilt fruktose (100 % fruktose) verken i Norge eller USA (Park & Yetley 1993). Renfremstilt fruktose blir brukt som søtningsstoff i enkelte drikkevarer og matvarer i USA, men bidrar lite til det totale fruktoseinntaket (Havel 2005). Renfremstilt fruktose tilsettes også i flere matvarer i Norge, men det finnes ikke noen oversikt over hvilken mengde som tilsettes til ulike varer. Unil forbrukerkontakt (Unil er ansvarlig for utvikling, innkjøp og markedsføring av produkter under Norgesgruppens egne merker) opplyser at det tilsettes renfremstilt fruktose til ulike typer skalldyrlaker, First price sjokoladekuler (0,6 %), Jacobs utvalgte karamellsaus (5 %) og i Eldorado jordbærsyltetøy (14,8 %). Brynildgruppen og Malaco opplyser at de ikke tilsetter

fruktose til noen av sine produkter. Det er også mulig å kjøpe renfremstilt fruktose som søtningsmiddel til husholdningen. I Norge har Fedon Lindberg lansert dette gjennom sitt eget merke og anbefalt fruktose som søtningsmiddel i lavglykemiske dietter (Lied 2010).

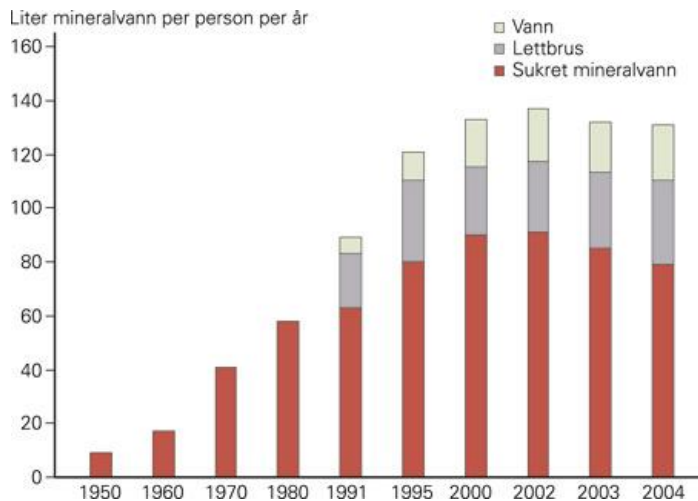
4.1.2 Frukt, bær og grønnsaker

Fruktose er dominerende monosakkarid i flere frukter, for eksempel eple, pære og vannmelon. Innholdet av sukker i frukt varierer fra ca. 1,5 % til 16 %, og i de fleste frukter er ca. 50 % av sukkeret fruktose (United States Department of Agriculture 2012). I pære er en spesielt stor andel av sukkeret fruktose. Totalt inneholder pære 9,7 g sukker per 100 g, og 6,7 g av dette er fruktose (United States Department of Agriculture 2012). Dermed utgjør fruktose ca. 69 % av sukkeret i pære. I tillegg til frukt, finner man også fruktose i bær og grønnsaker (tabell 1). På vektbasis kan grønnsaker ha et fruktoseinnhold på 1-2 % som monosakkarid og opp til 3 % som sukrose (Hallfrisch 1990). I bær er sukkerinnholdet ca. 5-10 %, og ca. 50 % av dette er fruktose (United States Department of Agriculture 2012). Selv om fruktose i frukt, bær og grønnsaker utgjør en liten andel av vekten, vil det utgjøre en stor andel av energiinnholdet (Hallfrisch 1990). Dette skyldes at frukt består av mye vann og har lav energitetthet. Ulike typer juice varierer i fruktoseinnhold. Energien fra fruktose i appelsinjuice utgjør ca. 40-45 %, mens den utgjør hele 65 % i eplejuice (Havel 2005).

Fruktforbruket på engrosnivå i Norge har økt fra 69 til 88 kg/innbygger/år fra 1999 til 2010. Grønnsaksforbruket økte fra 61 kg/innbygger/år i 1999 til 73 kg/innbygger/år i 2010 (Helsedirektoratet 2011). Selv om frukt er en viktig kilde til fruktose, er andelen fruktose man får tilført fra frukt og grønnsaker relativt liten (i Norge ca. 27 %, se beregning av fruktoseinntak i Norge kapittel 4.3.3).

4.1.3 Sukrose

I Norge er godteri og sukret mineralvann viktige kilder til sukrose i kostholdet (Helsedirektoratet 2011). Omsetningen av sukret mineralvann i Norge steg kraftig fra 1950 til 2000, men har etter det gått ned (figur 5) (Henriksen & Kolset 2007).



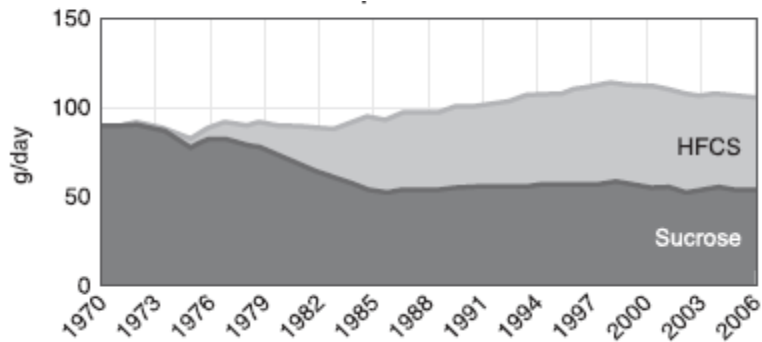
Figur 5. Gjennomsnittlig inntak av vann, lettbrus og sukret mineralvann i Norge fra 1950 til 2004. Tallene er angitt i liter (Henriksen & Kolset 2007).

De siste 30 årene har forbruket av godteri hatt en tydelig økning. I 2010 var godteriforbruket 14 kg/innbygger/år (Helsedirektoratet 2011).

4.1.4 Høyfruktosesirup

Fram til 1960-tallet var sukrose det dominerende søtningsstoffet i USA. Da begynte matindustrien å utvikle teknologi som gjorde det mulig å ekstrahere stivelse fra mais, hydrolysere den til glukose og omdanne en del av glukosen til fruktose gjennom enzymatisk isomerisering (Tappy & Le 2010). Høyfruktosesirup er et av produktene som ble laget på denne måten. I USA brukes høyfruktosesirup som søtningsstoff i mange ulike leskedrikker og enkelte matvarer som hermetisk frukt, desserter, bakervarer og frokostblandinger. I Norge brukes ikke høyfruktosesirup som søtningsstoff i leskedrikker. Høyfruktosesirup har en sterk søt smak og gir praktiske fordeler i industriell produksjon (Tappy & Le 2010). EU har innført en produksjonskvote for høyfruktosesirup, og det produseres lite høyfruktosesirup i EU i forhold til mengden produsert sukker (Mitchell 2004).

Høyfruktosesirup består av de to monosakkaridene fruktose og glukose i ulike blandingsforhold. Det vanligste innholdet er 42 % eller 55 % fruktose (Havel 2005). I USA har inntaket av høyfruktosesirup økt kraftig siden 1970, og det brukes i dag på linje med sukrose (figur 6) (Tappy & Le 2010).



Figur 6. Sukrose og høyfruktosesirup (HFCS)-inntaket i USA fra 1970 til 2006.

Høyfruktosesirup- og sukroseinntaket er oppgitt i g/dag. Inntak av høyfruktosesirup har økt raskt og erstattet ca. 50 % av sukroseinntaket i USA (Tappy & Le 2010).

Omkring 60 % av høyfruktosesirup som brukes til mat- og drikkevarer er HFCS-55 og 40 % er HFCS-42. Dette betyr at fruktose-glukoseforholdet ikke endres mye ved inntak av høyfruktosesirup sammenliknet med sukrose.

4.2 Anbefalinger

Det finnes ikke noen egen anbefaling for fruktosekonsum i Norge, men det anbefales at mengden tilsatt sukker ikke bør overstige 10 energiprosent (Sosial- og helsedirektoratet 2011). For en person som får i seg 2000 kcal på en dag, skal tilsatt sukker altså ikke utgjøre mer enn 200 kcal (ca. 50 g) (Henriksen & Kolset 2007) .

4.3 Fruktoseinntak

Å skulle anslå det nøyaktige fruktosekonsumet i Norge er vanskelig, da fruktose ikke er oppgitt som en egen variabel i den norske kostholdsstatistikken. Innholdet av fruktose i norske matvarer angis ikke, noe det heller ikke er krav om (Widerøe 2010). Sukrose er på verdensbasis hovedkilden til fruktose. Derfor vil data om sukrose benyttes for å gi en pekepinn på fruktosekonsumet. I tillegg vil det gjøres et estimat for inntak av fruktose i Norge.

4.3.1 Inntak av sukker

Verdens gjennomsnittlige sukkerinntak har økt de siste 20 årene fra 56 g/person/dag i 1985 til 65 g/person/dag i 2007 (Tappy & Le 2010). Sør-Amerika, Oceania og Europa er områdene med høyest sukkerinntak, mens Asia og Afrika har et betydelig lavere konsum (tabell 2) (Tappy & Le 2010). Det er anslått at det daglige per capita-konsumet av fruktose i verden varierer fra 11-56 g/dag (Gibson *et al.* 2007).

Tabell 2. Verdens per capita-konsum av sukker. Tallene er fra 1986 og 2006, og konsumet er angitt i g/dag (Tappy & Le 2010).

<i>World per capita consumption of sugar</i>		
Continent	Per Capita Consumption of Sugar, g/day	
	1986	2006
Europe	107	124
North America*	83	88
South America	117	143
Asia	30	45
Africa	40	46
Oceania	122	118

Tilsatt sukker, angitt som prosent av totalt energiinntak, ble i Norge beregnet til 17 % i 1999 og 13 % i 2010. Norkost 3 er en landsomfattende kostholdsundersøkelse. Den ble gjennomført på 1789 personer mellom 18 og 70 år i perioden 2010-2011. Undersøkelsen viser at inntaket av tilsatt sukker har sunket til 7 prosent av energiinntaket hos både kvinner og menn (Totland *et al.* 2012). Inntaket av tilsatt sukker i Norge i dag er, i følge denne undersøkelsen, innenfor anbefalingene. Engrosforbruket av sukker har minket fra 44 til 30 kg/innbygger/år fra 1999 til 2011 (Helsedirektoratet 2013). Inntaket i 2011 omregnet til daglig inntak blir ca. 82g, og det er nær dobbelt så høyt som det daglige inntaket beregnet i Norkost 3.

4.3.2 Gjennomsnittlig daglig per capita-inntak av fruktose i USA

I USA har det de siste 30 årene vært en betydelig økning i fruktoseinntaket. USDA nationwide food consumption survey fra 1977-1978 viste at det gjennomsnittlige daglige fruktoseinntaket målt indirekte som prosent av energiinntaket var 8 % (Park & Yetley 1993). I 2007 var det tilsvarende inntaket 12 %. Konsumet er høyest hos ungdommer (12-18 år) (Vos *et al.* 2008).

4.3.3 Beregning av det gjennomsnittlige daglige per capita-inntaket av fruktose i Norge

For å lage et estimat på det gjennomsnittlige daglige per capita-inntaket av fruktose i Norge, ble det gjort en beregning av mengden fruktose konsumert fra frukt, juice, bær, grønnsaker og honning. Dette, sammen med tilgjengelige data om tilsatt sukker, ble benyttet for å lage estimatet.

Flere faktorer gjør at beregningen av fruktoseinntak under kun blir et grovt mål på fruktoseinntaket. I beregningen ble det forutsatt at frukt, bær, grønnsaker og «tilsatt sukker» inneholder like mengder fruktose og glukose. Det ble også antatt at frukt og bær inneholder 5

% fruktose og at grønnsaker inneholder 1,5 % fruktose (United States Department of Agriculture 2012). Disse antagelsene vil ikke alltid stemme med virkeligheten. Tallene for konsum av sukker, frukt, bær og grønnsaker er engrosstall fra 2011. Engrosstall er gjerne større enn det reelle inntaket. Dette vises for eksempel i den store forskjellen mellom engrosstall fra 2011 og kostundersøkelse (Norkost 3) fra 2010-2011, beskrevet over. Derfor er det rimelig å anta at beregnet inntak av fruktose trolig er en overestimering.

Fruktose fra frukt, bær, juice, grønnsaker og honning

Som beskrevet er frukt, bær, juice, grønnsaker og honning de viktigste naturlige kildene til fruktose. Juice er inkludert i tallene for frukt og bær, og honning er inkludert i tall for tilsatt sukker. Inntaket av frukt og bær var 87 kg/innbygger/år i 2011 (Helsedirektoratet 2013). Dette tilsvarer et inntak på 238,4 g/dag, som igjen gir 11,92 g fruktose/dag. Inntaket av grønnsaker i 2011 var 74 kg/innbygger/år (Helsedirektoratet 2013). Dette tilsvarer 202,7 g grønnsaker/dag, som gir ca. 3 g fruktose/dag.

Tilsatt sukker

Engrosforbruket av sukker var i 2011 30 kg/innbygger/år, og dette omfatter også renfremstilt fruktose (Helsedirektoratet 2013). Altså var det årlige fruktoseinntaket ca. 15 kg/innbygger/år i 2011, noe som tilsvarer et daglig inntak på 41,1 g fruktose.

Estimat for daglig per capita-fruktoseinntak i Norge i 2011: fruktose fra naturlige kilder + fruktose fra tilsatt sukker = 41,1 g + 11,92 g + 3 g = **56 g**

4.3.4 Hvor mye fruktose spiser de som spiser mest?

I Norge i dag finnes det ingen tall på hva «ekstrem-konsumentene» av sukker spiser. I kostholdsundersøkelsen Norkost 3 er imidlertid 97,5 persentilinntaket av ulike matvarer oppgitt. Derfor vil det i dette avsnittet bli trukket fram noen matvaregrupper, for å illustrere hvor mye fruktose som inntas av dem som spiser mest. Tallene som oppgis under er gjennomsnittet av 97,5-persentilinntaket for menn og kvinner i 2010-2011. De samme antagelsene som for beregning av gjennomsnittsinntaket av fruktose er brukt, samt at sukret brus inneholder 5 % fruktose, juice inneholder 5 % fruktose, kaker inneholder 10 % fruktose og yoghurt inneholder 5 % fruktose (United States Department of Agriculture 2012).

Daglig fruktoseinntak/person/dag fra ulike matvarer angitt i gram fra 97,5-persentilinntaket

Sukker/søtsaker: 43 g*

Brus: 42 g

Kaker: 18 g

Frukt og bær: 54 g

Juice: 26 g

Yoghurt: 9 g

* Torunn Holm Totland, en av forfatterene av Norkost 3, skriver i en epost at kategorien sukker/søtsaker inneholder alt sukker som konsumeres gjennom sukker tilsatt mat i husholdningen, sukker i godteri, sjokolade osv. I Norkost 3 beskrives det at kategorien sukker/søtsaker utgjør 21 % av tilsatt sukker, og at andre hovedkilder til sukker er kaker, frukt, saft og brus (Totland *et al.* 2012).

Selv om det kan være ulike personer som inntar mye av de ulike mat- og drikkevarene, er det samtidig sannsynlig at de som inntar mye brus f.eks. også inntar mye sukker. Dette kan bety at enkelte kommer opp i et daglig fruktoseinntak på over 100 g/dag. Dette er da et fruktoseinntak som kommer i tillegg til inntak av glukose, stivelse og sukrose.

5. Fruktoseabsorpsjon, transport og metabolisme

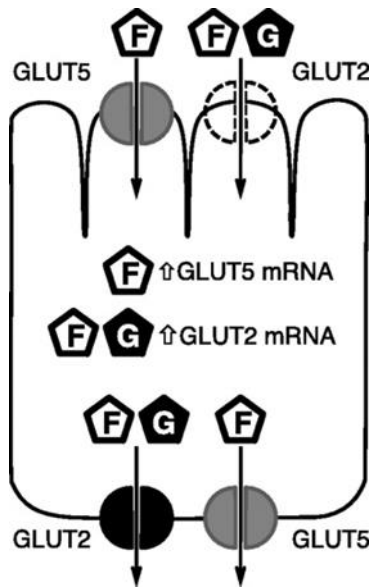
Fruktosemetabolismen er sammen med appetittregulering nøkkelen til å kunne forstå hvilke effekter fruktose kan ha i kroppen. Fruktosemetabolismen er spesiell, fordi den hovedsakelig skjer i leveren, og fordi den ikke reguleres av glykolysens hovedkontrollpunkt. Metabolisme av fruktose kan også skje i tarmvegg, nyre, skjelettmuskel og fettvev, men dette skjer i mindre grad (Champe *et al.* 2008; Havel 2005). Det finnes lite litteratur om betydningen av disse vevene for opptak og metabolisme av fruktose. Bjorkman og Felig (1982) viste at ca. 20 % av infusert fruktose (48,6 g fruktose i væske ble tilført intravenøst) ble metabolisert i nyrer under bestemte forhold, hos mennesker som hadde fastet i 60 timer. Imidlertid vil dette tallet være lavere når fruktosen inntas oralt, men det viser likevel at nyrene har en relativt stor kapasitet til metabolisering av fruktose. Det har også blitt vist at GLUT5, fruktosetransportøren, uttrykkes i membranen til både fett- og muskelceller (Litherland *et al.* 2004). Det ser også ut til at hjernen har enzymene som skal til for å metabolisere fruktose (Cha *et al.* 2008; Funari *et al.* 2005). Selv om fruktose dermed ser ut til å kunne tas opp og metaboliseres av en rekke vev, er det leveren som står for hoveddelen av fruktosemetaboliseringen. Det anslås at leveren

metaboliserer over 70 % av inntatt fruktose. Til forskjell blir kun ca. 15-30 % av inntatt glukose metabolisert i lever (Lam 2011; Tappy & Le 2012). Fruktose blir altså i stor grad fjernet fra blodet i leveren. Videre i oppgaven vil fruktosemetabolismen i lever derfor være hovedfokus.

5.1 Absorpsjon og transport

Fruktose blir hovedsakelig absorbert i tynntarmsdelen jejunum som ligger mellom tolvfingertarmen og ileum. Absorpsjonshastigheten for fruktose er lavere enn for glukose og galaktose (Rumessen & Gudmandhoyer 1986). Transporten av fruktose gjennom enterocyttenes apikale membran skjer via hjulpet diffusjon (fasilitert transport) gjennom fruktosetransportøren GLUT5 (figur 7) (Madero *et al.* 2011). GLUT5 binder fruktose med lav affinitet og har høy transportkapasitet for fruktose. Tilstedeværelse av fruktose oppregulerer GLUT5 mRNA (Kishi *et al.* 1999). Til forskjell fra glukose krever ikke absorpsjonen av fruktose ATP og Na⁺-absorpsjon (Tappy & Le 2010). Fruktose blir transportert passivt via GLUT5 på grunn av konsentrasjonsgradienten over den apikale membranen (Madero *et al.* 2011).

Når fruktose har kommet inn i enterocytten, vil den diffundere inn i blodet over den basolaterale membranen via transportøren GLUT2 (Jones *et al.* 2011). I enterocytten vil også noe fruktose bli omdannet til glukose og melkesyre som frigjøres i den portale sirkulasjonen. Det er fortsatt uklart hvor stor kvantitativ og funksjonell rolle metabolismen av fruktose i enterocytten spiller (Tappy & Le 2010).



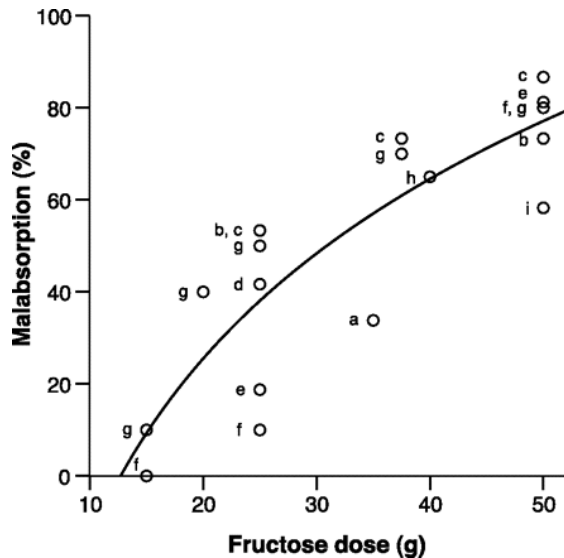
Figur 7. Transport av fruktose (F) og glukose (G) over enterocyttenes apikale og basolaterale membran. Hovedtransportmekanismen for fruktose er gjennom GLUT 5 i apikal membran og GLUT2 i basolateral membran. Fruktose vil oppregulere GLUT5 mRNA, mens både fruktose og glukose vil oppregulere GLUT2 mRNA (Jones *et al.* 2011).

Etter absorpsjonen fraktes fruktose med portåren til leveren, som effektivt tar opp fruktose via transportøren GLUT2 (Douard & Ferraris 2008). Dermed vil lite fruktose komme inn i det systemiske kretsløpet (Havel 2005). Konsentrasjonen av fruktose i blodet ligger på ca. 0,01 mmol/l, til forskjell fra glukose som har en blodkonsentrasjon på ca. 5,5 mmol/l (Bray 2007). I et forsøk der det ble inntatt 1 g fruktose per kg kroppsvekt, steg fruktosekonsentrasjonen i blod til 0,5 mmol/l. For et tilsvarende glukoseinntak steg blodglukosekonsentrasjonen til 10 mmol/l (Havel 2005). Dette viser at selv etter et relativt stort fruktoseinntak, vil blodfruktosekonsentrasjonen være lav, sammenliknet med blodglukosekonsentrasjonen etter inntak av en lik mengde glukose. Den høyeste konsentrasjonen av fruktose man har funnet i blod hos mennesker etter et fruktoseinntak er 1 mmol/l (Mayes 1993).

5.2 Absorpsjonskapasitet

All fruktosen man spiser vil ikke alltid absorberes og bli tilgjengelig for kroppen. Både mennesker og rotter har begrenset absorpsjonskapasitet for fruktose (Fujisawa *et al.* 1991; Jones *et al.* 2011). Tynntarmens absorpsjonskapasitet for fruktose ser ut til å være avhengig av alder, helsetilstand, konsentrasjonen av fruktose og om fruktosen inntas alene eller med glukose, galaktose eller protein. Absorpsjonskapasiteten er generelt lavere for fruktose enn for glukose og galaktose (Corpe *et al.* 1999). Årsaken til dette er at fruktose blir absorbert via hjulpet diffusjon, en mekanisme med begrenset kapasitet. Inntar man fruktose over en viss

terskelmengde, vil altså ikke opptaket øke med økende inntak (figur 8). Denne terskelmengden ser ut til å variere mellom ulike individer. Når fruktose blir inntatt som en oral engangsdose, vil terskelmengden for de fleste ligge i intervallet 5-50 g (Madsen *et al.* 2006). Enkelte vil også klare å absorbere betydelig høyere doser.



Figur 8. Fruktoseinntak og malabsorpsjon. Forholdet mellom fruktoseinntak (g) og prosent malabsorpsjon. Malabsorpsjon er målt med hydrogenpustetest. Ved et økende fruktoseinntak vil absorpsjonskapasiteten for fruktose mettes, og fruktosen vil i økende grad malabsorberes (Jones *et al.* 2011).

Inntak av store mengder fruktose kan føre til at en andel av fruktosen malabsorberes (Jones *et al.* 2011; Riby *et al.* 1993). Malabsorpsjon av fruktose kan beskrives som enhver situasjon der monosakkaridet fruktose føres til tykktarmen fremfor å bli absorbert i tynntarm. I tykktarmen vil fruktosen fermenteres av tarmbakterier (Frøvik 2007). Under fermenteringen blir det produsert hydrogen. En andel av hydrogenet føres med blodet til lungene, der det pustes ut. Hydrogenkonsentrasjonen i ekspirasjonsluften brukes dermed som et grovt mål på mengden malabsorberte karbohydrater (figur 8). I flere studier har hydrogenpustetest blitt brukt til å vise at mennesker har begrenset absorpsjonskapasitet for fruktose. Hydrogenpustetesten har imidlertid flere begrensinger. Metoden sier ingenting om hvor stor mengde karbohydrater som absorberes før absorpsjonskapasiteten mettes. Hydrogen i ekspirasjonsluften vil også kun representere en andel av hydrogenet produsert ved fermentering. Derfor gir heller ikke metoden noe nøyaktig mål på mengden malabsorberte karbohydrater (Riby *et al.* 1993).

Beyer *et al.* (2005) studerte effekten av å innta 25 og 50 g fruktose etter en natts faste på 15 friske forsøkspersoner. Malabsorpsjon ble målt med hydrogenpustetest. Av forsøkspersonene viste 53 % tegn på malabsorpsjon etter inntak av 25 g fruktose, mens 73 % viste tegn til dette etter inntak av 50 g fruktose. Truswell *et al.* (1988) studerte også tynntarmens kapasitet til å absorbere ren fruktose ved å bruke hydrogenpustetest. Friske forsøkspersoner inntok 50 g fruktose i vann. Av de 103 forsøkspersonene hadde 58 % en ufullstendig absorpsjon av fruktose (tabell 3). Av disse forsøkspersonene (som hadde malabsorpsjon) ble 21 personer gjentestet med 25 g ren fruktose. Kun 4 av 21 (19 %) fikk da malabsorpsjon. På grunn av at kun en andel av personene med malabsorpsjon av 50 g fruktose ble testet med 25 g fruktose, skriver forfatterne at 11 % (19 % av 58 %) hadde malabsorpsjon etter inntak av 25 g fruktose.

Tabell 3. Eksperimenter der absorpsjonskapasiteten for fruktose og glukose er undersøkt. *Hydrogenpustetest ble benyttet som et mål på uabsorbent fruktose og glukose (Truswell et al. 1988).*

Experi- ment	Sub- jects	Type of sugar*	Fructose:glucose	Incomplete absorbers
	<i>n</i>		<i>g:g</i>	%
1	103	Fructose †	50:0	58
2	23	Glucose †	0:50	0
3	21	Fructose †	25:0	11
4	15 ‡	Sucrose	25:25	0
5	15 ‡	Fructose + glucose	25:25	0
6	30	Apple juice	25:16	7
7	23	HFCS	50:4	30

* All sugar solutions 100 g/L H₂O at 4 °C except apple juice (60 g/L H₂O, 4 °C) and high-fructose corn syrup (HFCS; 100 g/L H₂O, 20 °C).

† Analytical-reagent grade.

‡ These subjects had increased breath H₂ after a 50-g dose of fructose in experiment 1.

5.2.1 Absorpsjonskapasiteten for fruktose varierer

Trolig påvirker alder og helsetilstand absorpsjonskapasiteten for fruktose. Nyfødte (Jones *et al.* 2011) og barn under 9 år ser ut til å ha en lavere absorpsjonskapasitet for fruktose enn voksne (Gibson *et al.* 2007). Helsetilstand kan trolig påvirke absorpsjonskapasiteten gjennom flere mekanismer. Man kan for eksempel tenke seg at tilstedeværelse av tarmsykdom, allergier og intoleranser knyttet til mat vil kunne påvirke generell opptakskapasitet i tynntarmen. I tillegg ser tilstedeværelsen av diabetes ut til å påvirke den spesifikke

absorpsjonskapasiteten for fruktose. Transportøren GLUT2, som transporterer fruktose over basolateral membran, har også blitt observert i apikal membran hos rotter med diabetes. Disse rottene hadde større absorpsjonskapasitet for fruktose enn friske rotter (Corpe *et al.* 1996). Apikal transport av fruktose gjennom GLUT2 foreslås som en mekanisme som forklarer hvorfor individer med diabetes har en høyere absorpsjonskapasitet for fruktose enn individer uten diabetes (Kellett & Brot-Laroche 2005). Man har funnet indikasjoner på at høye konsentrasjoner av fruktose i tynntarmen kan føre til at GLUT2 rekrutteres til den apikale membranen, som en alternativ transportmekanisme (Jones *et al.* 2011). Et høyt inntak av sukker som gjerne forekommer hos dem som utvikler diabetes type 2, kan dermed muligens øke absorpsjonskapasiteten for fruktose. Det er også vist at mennesker med diabetes type 2 har høyere nivåer av GLUT2 og GLUT5 (fruktosetransportøren i apikal membran) enn friske mennesker (Dyer *et al.* 2002).

Om fruktosen inntas sammen med glukose, galaktose eller bestemte aminosyrer, har også en innvirkning på absorpsjonskapasiteten. Det har blitt vist signifikant reduksjon i hydrogenkonsentrasjonen i ekspirasjonsluft etter inntak av like mengder fruktose og glukose, sammenliknet med inntak av fruktose alene (Kneepkens *et al.* 1984). Resultatene fra flere studier tyder på at maksimal fruktoseabsorpsjon finner sted ved inntak av like mengder glukose og fruktose (Corpe *et al.* 1999; Fujisawa *et al.* 1991; Jones *et al.* 2011). Dermed vil inntak av sukrose, med lik mengde glukose og fruktose, føre til at absorpsjonskapasiteten for fruktose er høy og at svært lite fruktose vil malabsorberes (Corpe *et al.* 1999). Dette kan ha sammenheng med at inntak av glukose og fruktose fører til økt uttrykk av mRNA for fruktose- og glukosetransportørene GLUT2 og GLUT5 (figur 7). Imidlertid er mekanismen for hvordan glukose øker absorpsjonskapasiteten for fruktose ikke kartlagt (Jones *et al.* 2011). Det har også blitt vist at enkelte aminosyrer (alanin, glutamin, fenylalanin, og prolin) øker absorpsjonskapasiteten for fruktose (Hoekstra & van der Aker 1996).

5.2.2 Konsekvenser av malabsorpsjon

Malabsorpsjon av fruktose vil bidra som substrat til bakteriell fermentering, noe som fører til dannelsen av kortkjeda fettsyrer (acetat, propionat og butyrat) og gasser (hydrogen (H₂), metan (CH₄) og karbondioksid (CO₂)) (Pimentel *et al.* 2006; Wong *et al.* 2006). Dette er prosesser som kan påvirke motiliteten (kontraktile bevegelser) i tarmen og som kan gi ulike symptomer som abdominale smerter, oppblåsthet og endret avføring (Gibson *et al.* 2007).

Tilstedeværelsen av uabsorbert fruktose kan føre til at mer vann osmotisk trekkes inn i tarmen. Dette kan føre til diaré dersom denne mengden vann overgår tykktarmens kapasitet

for reabsorpsjon (Frøvik 2007). Malabsorpsjon og konsekvensene av det i tykktarm er naturlige fysiologiske prosesser som vil kunne forekomme etter inntak av en rekke matvarer (for eksempel grønnsaker). På grunn av at fruktose kan føre til betydelig fermentering i tykktarm, spekuleres det i om fruktose spiller en rolle i utvikling av irritabel tarm syndrom (ITS). Symptomene på fruktosemalabsorpsjon likner på symptomene ved ITS. Ved tilstedeværelse av tarmsykdom har man dog sterkere symptomer (Gibson *et al.* 2007).

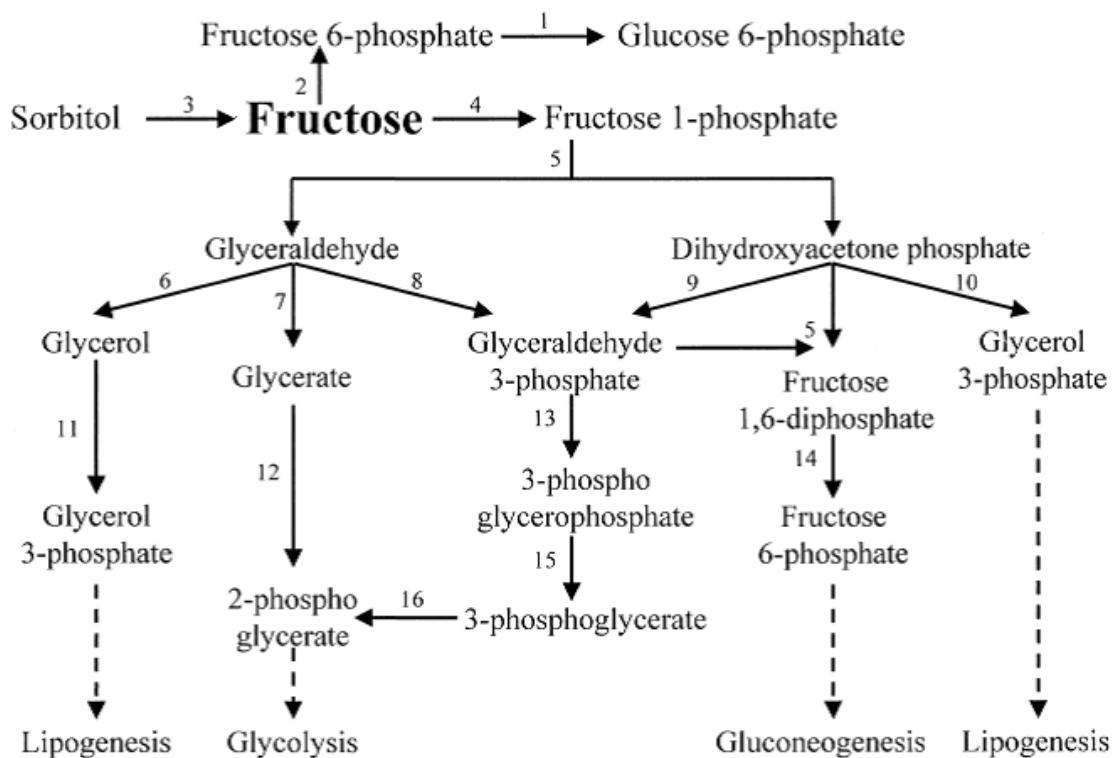
En ubeskrevet effekt av fruktose er hvordan fruktose påvirker tarmfloraen. Sammensetningen av tarmfloraen varierer mellom individer, og inntak av ulik mat er en av flere årsaker til dette (Holzapfel *et al.* 1998). Stadig mer forskning tyder på at matens effekt på tarmflora kan spille en rolle for regulering av appetitt og metabolisme, og at floraen kan være involvert i utvikling av kostrelaterte livsstilssykdommer (Musso *et al.* 2010; Tilg & Kaser 2011). Malabsorpsjon vil forekomme etter inntak av fruktosemengder som overskrider tynntarmens absorpsjonskapasitet. I en slik situasjon vil fruktose føres til tykktarmen. I tykktarmen vil fruktose kunne påvirke tarmfloraen, og man kan ikke utelukke at dette kan spille en rolle for utvikling av ulike helseplager. Park *et al.* (2013) viste i sin studie at rotter føret med en høyfruktosediett (70 % fruktose) i tre uker hadde økte blodnivåer av glukose, insulin, triglyserider og totalkolesterol, økt oksidativt stress og økt lipidinnhold i lever. Probiotisk behandling (*Lactobacillus curvatus* og *Lactobacillus plantarum* ble gitt oralt i tre uker) reduserte alle disse parameterne. Dette kan bety at bakteriene i tykktarmen er involvert i utvikling av ulike kostrelaterte helseplager som følge av fruktoseinntak. Hvordan tarmfloraen vil kunne bidra til helseproblemer vil ikke være fokus videre i oppgaven.

5.3 Fruktolysen og metabolisering i lever

Leveren er hovedorganet for fruktosemetabolisering, og for å kunne gå inn i glykolysen må fruktose metaboliseres av tre enzymer (Segal *et al.* 2007). Etter at fruktose har blitt tatt opp av leveren, vil den gå videre inn i en av følgende reaksjoner (figur 9):

- 1) Fruktose kan fosforyleres av enzymet fruktokinase til fruktose 1-fosfat ved å bruke ATP som fosfatdonor (Champe *et al.* 2008). Dette er den vanligste reaksjonsveien, og den vil bli beskrevet i detalj under.
- 2) Ved høye intracellulære konsentrasjoner av fruktose, som etter et høyt inntak av fruktose, kan også enzymet heksokinase fosforylere fruktose til fruktose 6-fosfat. Dette glykolytiske mellomproduktet vil kunne gå inn i de samme reaksjonsveier som metabolittene fra punkt 1. Heksokinase vil metabolisere fruktose i veldig liten grad, fordi dette enzymet har lav affinitet

for fruktose ved normale forhold. Heksokinase favoriserer også binding til glukose, dersom det er tilstede (Champe *et al.* 2008).



Figur 9. Mulige reaksjonsveier i fruktosemetabolismen. De ulike nummerene angir enzymene som er involvert 1:Fosfoheksoseisomerase, 2:Heksokinase, 3:Sorbitoldehydrogenase, 4:Fruktokinase, 5:Aldolase-B, 6:Alkoholdehydrogenase, 7:Aldehyddehydrogenase, 8:Triosekinase, 9:Triosefosfatisomerase, 10:Glyserol 3-fosfat dehydrogenase, 11:Glyserolkinase, 12:Glyseratkinase, 13:Glyseraldehyde 3-fosfatdehydrogenase, 14:Fruktosedifosfatase, 15:Fosfogyseratkinase, 16:Fosfogyseromutase (Millo & Werman 2000).

Fruktose vil altså hovedsakelig fosforyleres av fruktokinase til fruktose 1-fosfat. Ved å oppregulere nivået av fruktokinase, stimulerer fruktose også sin egen metabolisme (Segal *et al.* 2007). Arvelig mangel på hepatisk fruktokinase fører til fruktosuri, fruktose i urinen (Øyri 2007). Dette illustrerer leverens sentrale rolle i metabolismen av fruktose. Fruktokinase blir til forskjell fra fosfofruktokinase (hovedregulatoren i glykolysen) ikke hemmet av ATP (Samuel 2011). Enzymet regnes som nesten uregulert, og selv når energistatus (ATP) i leveren er høy, vil fruktokinase metabolisere fruktose til fruktose 1-fosfat. Leveren vil på denne måten, uten

begrensningene som eksisterer for glukose, kunne ta opp og metabolisere fruktose (Stanhope 2012). Reguleringen av glykolysen, som fruktose unngår, vil bli beskrevet i kapittel 5.3.1.

Videre vil fruktose 1-fosfat bli spaltet til triosefosfatene dihydroksyacetofosfat og glyseraldehyd av enzymet aldolase B (figur 9). Glyseraldehyd kan bli fosforylert av triosekinase med ATP som fosfatdonor for å danne det glykolytiske mellomproduktet glyseraldehyd 3-fosfat (Mayes 1993). Triosefosfatene kan gå inn i glukoneogenesen og dermed bli frigjort som glukose (Havel 2005) (figur 9). Fruktose kan også danne glyseroldelen av triglyserider og fosfolipider, via dannelsen av dihydroksyacetofosfat som er i likevekt med glyserol 3-fosfat.

5.3.1 Regulering av glykolysen: fosfofruktokinasetrinnet

Reguleringen av glykolysen skjer på de tre irreversible trinnene, altså trinn 1, 3 og 10 (Champe *et al.* 2008). Det viktigste av disse reguleringstrinnene er trinn 3, der fosfofruktokinase-1 (FFK-1) katalyserer den irreversible fosforyleringen av fruktose 6-fosfat til fruktose 1,6-bisfosfat med ATP som fosfatdonor. Fruktose unngår dette trinnet i sin metabolisme. Dette er en av hovedårsakene til at fruktose og glukose har forskjellige metabolske effekter. Det hastighetsbegrensende FFK-trinnet reguleres av leverens energistatus (Stanhope 2012). FFK-1 blir allosterisk hemmet ved høye ATP-nivåer i cella, noe som reflekterer et høyt energinivå. Samtidig vil FFK-1 aktiveres av lavt energinivå i cella i form av høyt nivå av AMP og ADP. Høye nivåer av sitronsyre hemmer også FFK-1. I tillegg eksisterer det regulering av FFK-1 som kan overstyre et høyt ATP-signal. Dette skjer via virkningen av insulin og glukagon på fruktose 2,6-bisfosfat, et sentralt stoff i reguleringen av metabolismen. Ved lave glukagonnivåer og høye insulinnivåer (som etter et måltid) vil fruktose 2,6-bisfosfatnivået øke og glykolysen vil stimuleres. Økte nivåer av glukagon og reduserte nivåer av insulin (som ved faste) vil derimot senke nivået av fruktose 2,6-bisfosfat, og dermed hemme glykolysen og stimulere glukoneogenesen (Mathews *et al.* 2000).

5.4 Metabolske mellom- og endeprodukter

Fruktose danner flere mellom- og endeprodukter i sin metabolisme. Hvilke endeprodukter som dannes er avgjørende for hvilke effekter fruktose får og er derfor svært sentralt. Fruktose kan danne endeproduktene glukose, melkesyre, fettsyrer og glyserol eller forbrennes. Fruktose og glukose ser ut til å ha ulik metaboliseringshastighet i lever. Forholdet mellom metaboliseraten av ¹⁴C-merket fruktose og glukose (F/G) ble undersøkt i inkubert rottelever. Dette ble gjort ved å måle konsentrasjonen av de ulike endeproduktene. Forholdet F/G var 3 for endeproduktene pyrodruesyre, melkesyre, CO₂ og fettsyrer og 19 for glyserol (Pereira &

Jangaard 1971). Metaboliseringsraten var altså høyere for alle undersøkte metabolske reaksjonsveier etter inntak av fruktose enn etter inntak av glukose.

I alle forsøk der fruktose er blitt gitt som eneste næringsstoff, kan malabsorpsjon være en viktig konfunderende faktor. Dette er særlig sentralt i sporingstudier, der man forsøker å finne ut hvilke metabolske mellom- og endeprodukter fruktose danner, fordi fruktose i slike studier ofte inntas uten andre næringsstoffer. Malabsorpsjon som konfunderende faktor vil altså kunne være et problem i studiene som beskrives i dette kapitlet, samt kapitlene om urinsyre og *de novo* lipogenese. Dette vil ikke bli kommentert under de enkelte studiene, men vil bli drøftet i diskusjonsdelen.

5.4.1 Dannelse av glukose

Fruktose kan danne glukose gjennom glukoneogenesen. Denne energikrevende prosessen kan foregå i både lever og nyrer, men det er usikkert hvor stor rolle nyrene spiller i metabolisering av fruktose. Generelt vil forhold som inaktiverer glykolysen aktivere glukoneogenesen og motsatt. Dette er for å hindre at begge reaksjonsveiene pågår samtidig, noe som ville være svært lite hensiktsmessig (Champe *et al.* 2008). Glukagon vil stimulere glukoneogenesen og hemme glykolysen, mens insulin vil stimulere glykolysen og hemme glukoneogenesen. Høye nivåer av ATP og lave nivåer av AMP vil stimulere glukoneogenesen (Mathews *et al.* 2000).

Det har blitt vist at glukoneogenesen øker etter infusjon av fruktose (Tounian *et al.* 1994). I en av de mest sentrale oversiktsartiklene om fruktose, skriver Peter Havel at kun en liten andel av karbonatomene fra fruktose vil gå inn i glukoneogenesen (Havel 2005). Det er derimot vist i flere studier at en betydelig andel av fruktosemolekylene vil danne glukose gjennom glukoneogenese. I en studie av rottelever ble ca. 50 % av perfusert fruktose (tilføring av blod med fruktose) omgjort til glukose (Burns *et al.* 2000). I et forsøk så Bode *et al.* (1981) på enzymaktiviteten i rottelever ved fruktoseinntak etter 1-12 dager. Blant enzymene som ble studert, var enzymene som deltar i glykolyse og glukoneogenese. Det ble registrert en topp i enzymaktiviteten etter tre dager, og i leveren fant man stor aktivitet i enzymene involvert i glukoneogenese. Flere humanstudier tyder også på at en betydelig andel av karbonatomene fra fruktose vil gå inn i glukoneogenese. Delarue *et al.* (1993) utførte et forsøk der man ¹³C-merket fruktose for å finne ut hvor stor andel av karbonatomene fra fruktose som danner glukose i løpet av 6 timer etter inntak hos friske personer. I forkant av forsøket skulle forsøkspersonene spise som vanlig, men i 7 dager før forsøket var fruktoseinntaket begrenset til 20 g/dag. Forsøkspersonene inntok så 0,5 og 1 g merket fruktose per kg kroppsvekt etter 12

timers faste. I forsøket ble ca. 50 % av fruktosen (både 0,5 og 1 g/kg kroppsvekt) omgjort til ¹³C-merket glukose i sirkulasjonen i løpet av 6 timer etter inntak. I en systematisk gjennomgang av Sun og Empie (2012) ble studier av fruktoses metabolske endeprodukter analysert. I studiene (med ulike eksperimentelle forhold) utgjorde andelen fruktose som dannet glukose 2-6 timer etter inntak 29-54 %. Forfatterne konkluderte med at andelen fruktose som danner glukose er svært avhengig av kjønn, nivå av fysisk aktivitet og generell helsestatus.

5.4.2 Dannelse av glykogen

Glukose dannet fra fruktose kan danne glykogen gjennom glykogenesen. Leveren har vanligvis et glykogenlager på ca. 100 g, mens ca. 500 g lagres i musklene. Ved intensiv trening og et stort inntak av karbohydrater kan glykogenlagrene i musklene dobles (Jensen *et al.* 2011). Utover dette har ikke kroppen kapasitet til å lagre glukose, og et overskudd vil bli lagret som fett. Andelen fruktosederivert glukose som vil kunne danne glykogen, er avhengig av leverens energistatus og sammensetning av maten som inntas. Regulering av glykogenese og glykogenolyse skjer primært via de to enzymene glykogensyntase, som danner glykogen og glykogenfosforylase, som bryter ned glykogen (Champe *et al.* 2008; Mayes 1993). Det ser ut til at fruktose stimulerer glykogensyntesen mer enn glukose, både ved å stimulere glykogensyntase og ved å hemme glykogenfosforylase (Mayes 1993; Thurston *et al.* 1974). I en studie infuserte man forsøkspersoner med glukose eller fruktose (21-26 mmol per kg kroppsvekt) etter 12-14 timers faste. I forsøket ga fruktoseinfusjon en større økning i lever- og muskelglykogen enn ved infusjon av glukose (Nilsson & Hultman 1974). Det har også blitt vist at ca. 17 % av inntatt glukose vil danne glykogen etter 12 timers faste hos mennesker (Petersen *et al.* 2001). Altså skulle man ut i fra dette anta at mer enn 17 % av inntatt fruktose vil kunne omdannes til glykogen. I en rottestudie ble det imidlertid vist at kun 8 % av fruktose vil danne glykogen. I forsøket ble rottelever perfusert med fruktose (tilført blod med fruktose) i en time etter 18-22 timers faste (Exton & Park 1967). Det er svært begrensede data knyttet til andelen fruktose som danner glykogen. For å kunne anslå hvor stor denne andelen er må det gjennomføres flere studier.

5.4.3 Dannelse av mellomproduktet pyrodruesyre

I tillegg til å kunne danne glukose, vil karbonatomene fra fruktose gå inn i glykolysen, der de metaboliseres til mellomproduktet pyrodruesyre. Dannelsen av pyrodruesyre, det siste trinnet i glykolysen, er også et viktig reguleringstrinn. En høy konsentrasjon av fruktose 1-fosfat vil stimulere enzymet pyruvatkinase, som katalyserer dannelsen av pyrodruesyre. Dette vil

fremme passasje av fruktosekarbonatomer til pyrodruesyre (Mayes 1993). Pyruvatkinase blir også aktivert av fruktose 1,6-bisfosfat, som dannes i trinn tre i glykolysen. Dette skal hindre at glykolytiske mellomprodukter hoper seg opp. Pyrodruesyre representerer et sentralt metabolsk veiskille, der veivalgene er dannelse av substrat til glukoneogenesen, melkesyre eller acetyl-CoA (Havel 2005).

5.4.4 Dannelse av melkesyre

Hvilken metabolsk vei pyrodruesyre går inn i, bestemmes av cellas NAD^+/NADH ratio. I trinn 6 i glykolysen blir NAD^+ redusert til NADH . Fordi det er en begrenset mengde NAD^+ i cella, må NADH reoksideres til NAD^+ for at glykolysen skal fortsette. Denne reoksidasjonen kan skje i elektrontransportkjeden i mitokondriene, eller ved at pyrodruesyre danner melkesyre. I anaerobe celler som mangler mitokondrier, eller i aerobe celler med svært høy glykolyserate, kan ikke NADH generert i glykolysen bli reoksidert i tilstrekkelige mengder i mitokondriene. For å opprettholde homeostasen i slike tilfeller, må NADH reoksideres gjennom dannelsen av melkesyre. Laktatdehydrogenase katalyserer omdannelsen av pyrodruesyre til melkesyre, og NADH oksideres til NAD^+ (Mathews *et al.* 2000). Inntak av fruktose over en viss terskelmengde vil gi så høy glykolyseaktivitet at det dannes melkesyre (Havel 2005). Man antar at en andel av melkesyren dannet fra fruktose senere blir tatt opp av leveren hvor den blir omdannet til pyrodruesyre. Pyrodruesyren kan igjen gå inn i ulike reaksjonsveier. Det ser også ut til at nyrene kan håndtere en del av melkesyren, noe som kan redusere mengden karbonatomer som leveren må håndtere (Bellomo 2002).

Fruktoseinntak gir en betydelig større økning i melkesyrekonsentrasjonen i blod enn inntak av en tilsvarende mengde glukose (Smith *et al.* 1953). Det er lite vitenskapelig litteratur om andelen fruktose som danner melkesyre. Dette er derfor noe usikkert. Lecoultre *et al.* (2010) viste at hele 28 % av inntatt fruktose (96 g) ble omdannet til melkesyre, når fruktosen ble inntatt sammen glukose (144 g) hos menn under trening i 120 minutter. Mennene hadde fastet over natt før forsøket. Dette viser at en relativt stor andel av fruktosen kan danne melkesyre under visse betingelser. Den laveste inntaksmengden av fruktose som gir melkesyredannelse er heller ikke kartlagt. I flere forsøk er det vist at et høyt fruktoseinntak kan gi økt melkesyrekonsentrasjon i blod. Dagsinntaket av fruktose i disse studiene var henholdsvis: 3,5 g/kg kroppsvekt som en del av et måltid i seks dager (Couchepin *et al.* 2008), 72 g som en engangsdose (Schwarz *et al.* 1989), 2 g/kg kroppsvekt som en engangsdose (Kelsay *et al.* 1974) og 75 g som en del av et måltid (Sahebjam & Scaletta 1971). Ut i fra disse studiene ser det ut til at fruktoseinntaket må være over 72 g for at betydelige mengder melkesyre skal

dannes. Flere studier der det anvendes lavere fruktosemengder er nødvendig for å finne ut om også dette kan gi dannelse av melkesyre. Som beskrevet kan fruktose også danne melkesyre i enterocytter og nyrer (Bjorkman & Felig 1982). Selv om dette antas å ha en liten kvantitativ betydning, kan man ikke se bort i fra at noe av økningen i melkesyrenivå også skyldes melkesyreproduksjon i enterocytter og nyrer.

5.4.5 Dannelse av acetyl-CoA

En annen viktig reaksjonsvei for pyrodruesyre er dannelsen av acetyl-CoA. Dette skjer når mitokondriene i tilstrekkelig grad klarer å reoksidere NADH. Før reaksjonen skal skje må pyrodruesyre transporteres inn i mitokondriene. I mitokondriene katalyserer pyruvatdehydrogenasekomplekset dannelsen av acetyl-CoA. Dette er en redoksreaksjon der NAD^+ blir redusert til NADH, og det blir dannet CO_2 og ATP. Acetyl-CoA vil hemme reaksjonen, mens pyrodruesyre vil stimulere den (Champe *et al.* 2008). Acetyl-CoA kan videre gå inn i sitronsyresyklusen, eller danne fettsyrer gjennom *de novo* lipogenese (Samuel 2011). Fruktoses effekt på *de novo* lipogenese og triglyseriddannelse vil bli beskrevet i kapittel 7.

5.4.6 Forbrenning

En andel av inntatt fruktose vil bli forbrent. Ved måling av andelen av fruktose som forbrennes måles både direkte fruktoseforbrenning, samt forbrenning av glukose dannet fra fruktose og fruktosederivert melkesyre (Delarue *et al.* 1993). Leveren er et multifunksjonelt organ som krever mye energi. Derfor er det rimelig å anta at en del av fruktosen vil forbrennes direkte i lever. Basalmetabolismen utgjør 1400 kcal per døgn, og leveren bruker ca. 27 % av denne (Durnin 1981). Dermed vil fruktose som kan forbrennes i lever være ca. 100 g ($(0,27 \times 1400 \text{ kcal})/3,75 \text{ kcal}$) per døgn, forutsatt kun basalmetabolisme. Dette tilsvarer en forbrenning på 4,2 g/time. I de fleste situasjoner vil leveren forbruke mer energi enn dette, fordi utregningene er forutsatt basalmetabolisme. I tillegg til direkte fruktoseforbrenning vil glukose dannet fra fruktose frigjøres i blodet og forbrennes i perifert vev. Energien vil da brukes til basalmetabolisme, inntak, fordøyelse og omsetning av mat, fysisk aktivitet, samt til å regulere kroppstemperaturen utenfor den termonøytrale sone. I en systematisk gjennomgang av Sun og Empie (2012) ble det inkludert fire sporigsstudier der det hadde blitt undersøkt hvor stor andel av inntatt fruktose som vil forbrennes. I disse fire studiene var personene fastende og fruktoseinntaket varierte fra 0,5-1 g/kg kroppsvekt. I disse studiene ble 30,5 % - 59 % (gjennomsnitt 45 %) av inntatt fruktose forbrent. I en av studiene utført av Delarue *et al.* (1993) inntok forsøkspersoner 0,5 eller 1 g per kg kroppsvekt ^{13}C -merket fruktose etter 12

timers faste. Fra 180 minutter før og gjennom hele forsøket ble glukose (40 µg/kg/min) infusert. I denne studien ble henholdsvis 56 % og 59 % av fruktosen forbrent.

5.5 Oppsummering

Tynntarmen har begrenset absorpsjonskapasitet for fruktose. Et stort inntak kan dermed føre til malabsorpsjon. Glukose, galaktose og enkelte aminosyrer øker absorpsjonskapasiteten for fruktose. Fruktose metaboliseres hovedsakelig i lever, og går der inn i glykolysen, men på et senere punkt i reaksjonskjeden enn glukose. På denne måten unngår fruktose glykolysens hovedkontrollpunkt. I leveren vil fruktose forbrennes eller danne en eller flere av følgende endeprodukter: melkesyre, glukose, glykogen og glyserol- og acyldelen av triglyserider. Ved inntak over en viss terskel, vil fruktose i høyere grad enn glukose føre til melkesyredannelse. Hvilke endeprodukter som dannes, og i hvilket omfang de dannes, er avhengig av mengden fruktose som inntas samt endokrin- og ernæringsstatus. Etter faste vil ca. 50 % av inntatt fruktose danne glukose. Totalt blir ca. 45 % av inntatt fruktose forbrent. Dette inkluderer både direkte forbrenning av fruktose og forbrenning av glukose og melkesyre dannet fra fruktose.

6. Dannelse av urinsyre i lever

I det første trinnet i metabolismen av fruktose, der fruktokinase fosforylerer fruktose til fruktose 1-fosfat, forbrukes ATP. Dette gjør at nivået av tilgjengelig intracellulært fosfat i lever vil synke. Mengden fruktose som inntas avgjør i hvilken grad dette skjer (Henry *et al.* 1991). Ved inntak av store mengder fruktose vil fruktose 1-fosfat akkumuleres, ATP-nivået i lever vil synke, og det reduserte fosfatnivået gjør at ADP ikke blir refosforylert til ATP. Metaboliseringen av glukose er derimot nøye regulert av cellas energistatus (ATP/AMP). En negativ tilbakekoblingskontroll vil dermed hindre at fosfatnivået synker i like stor grad som for fruktose, som ikke er underlagt denne reguleringen (Madero *et al.* 2011). Det har blitt vist i rottelever at perfusjon med fruktose (tilføring av blod med fruktose) ga akkumulering av fruktose 1-fosfat. Ti minutter etter fruktoseperfusjonen fant man en reduksjon i ATP-nivået på 23 % (Woods *et al.* 1970).

Et lavt fosfatnivå vil føre til aktivering av enzymet adenosin monofosfat (AMP) deaminase-1 (Hallfrisch 1990). Dette enzymet omdanner adenosinfosfat-nedbrytningsproduktene ADP, AMP, IMP (inositol monofosfat) til avfallsproduktet urinsyre (Lustig 2010). Via denne mekanismen vil fruktose kunne øke urinsyrekonsentrasjonen i blod (Fox & Kelley 1972; Nakagawa *et al.* 2006; Narins *et al.* 1974). Det laveste inntaket som er vist å gi

urinsyredannelse er 0,5 g fruktose/kg kroppsvekt (Perheentupa & Raivio 1967). Kun sammendraget til denne studien er tilgjengelig. Det er derfor noe usikkerhet knyttet til dette tallet. Cox *et al.* (2012) utførte en studie der personer med overvekt eller fedme over 10 uker inntok en diett med glukose eller fruktose som 25 % av totalt energibehov. I de 8 første ukene var inntaket *ad libitum* og personene kunne spise hva de ville utenom en bestemt mengde fruktose eller glukose. I de to siste ukene inntok forsøkspersonene en energibalansert diett med normal makronæringsstoffsammensetning sammen med samme mengde fruktose eller glukose. Fruktose ga en betydelig større økning i urinsyrekonsentrasjonen (målt i 24 timer) enn glukose.

6.1 Konsekvenser av økt urinsyrekonsentrasjon i sirkulasjonen

Høye konsentrasjoner av urinsyre (normalkonsentrasjon er 6.2 mg/dl)(Gersch *et al.* 2008) i sirkulasjonen vil kunne hemme enzymet endotelial nitrogenoksidsyntase (eNOS) (Lustig 2009). eNOS er et enzym i blodårenes endotelceller som aktiveres av acetylkolin frigjort av autonome nerveender. Aktivert eNOS i endotelcellene fører til at nitrogenoksid (NO) blir produsert. NO spiller en viktig rolle i relakseringen av glatt muskulatur i blodårene. Den diffunderer fra endotelcellene og inn i nærliggende glatt muskulatur. Her binder og aktiverer NO guanylylsyklase som igjen produserer syklisk GMP. Syklisk GMP trigger en respons i den glatte muskelcellen slik at den relakserer, og blodstrømmen gjennom åren øker (Alberts *et al.* 2008). En hemming av eNOS og redusert nivå av NO vil dermed kunne hemme blodårerelakseringen. Dette vil gjøre blodåren mer kontrahert, noe som igjen kan bidra til å øke blodtrykket. Det er blitt vist at mus som mangler eNOS utvikler insulinresistens, hyperlipidemi og høyt blodtrykk. Det spekuleres derfor også i om eNOS spiller en rolle i glukose- og lipidhomeostase (Duplain *et al.* 2001).

I flere rottestudier er det vist at fruktoseinntak kan forhøye blodtrykket. I et rotteforsøk studerte man effekten av et høyt fruktoseinntak (66 % fruktose, 12 % fett og 22 % protein av totalt energiinntak) i to uker. Kontrollrottene fikk en diett med energifordeling: 60 % stivelse, 11 % fett og 29 % protein. Rottene hadde fri tilgang til mat og drikke ved hvert måltid. Rottene som spiste fruktose hadde en større økning i blodtrykket enn kontrollrottene (Hwang *et al.* 1987). Sanchez-Lozada *et al.* (2007) fant også i sin rottestudie at fruktoseinntak økte blodtrykket. I studien ble rotter delt i tre grupper: en kontrollgruppe som fikk en standarddiett med normal makronæringsstoffsammensetning, en gruppe som fikk en fruktosediett der fruktose utgjorde 60 % av energien, og en gruppe som inntok samme diett som kontrollgruppen sammen med 10 % fruktose i drikkevannet. Forsøket foregikk i 8 uker, og

rottene fikk fri tilgang på mat og drikke. Blodtrykket økte hos begge gruppene som fikk fruktose, men blodtrykket var høyest hos gruppen som hadde tilgang på mat med 60 % av energiinnholdet fra fruktose. Dette tyder på at mengden fruktose som blir inntatt spiller en viktig rolle for evnen fruktose har til å øke blodtrykket.

Også i humanstudier er det vist at fruktoseinntak kan forhøye blodtrykket. I en randomisert, kontrollert studie på 74 menn undersøkte man effekten av å innta 200 g fruktose daglig i to uker. Fruktose ble inntatt med eller uten allopurinol, et medikament som senker urinsyrenivået. Resultatet av fruktoseinntaket var en betydelig økning i blodtrykket.

Behandling med allopurinol, som senket urinsyrenivået, hindret blodtrykksøkningen (Perez-Pozo *et al.* 2010). Brown *et al.* (2008) utførte en randomisert overkrysningsstudie der unge, friske forsøkspersoner inntok vann med 60 g fruktose eller glukose. Fruktoseinntak førte til en akutt (2 timer etter inntak) økning i blodtrykket, mens inntak av samme mengde glukose ikke påvirket blodtrykket.

Derimot er det også flere både rotte- og humanstudier der det ikke vises noen sammenheng mellom inntak av fruktose og forhøyet blodtrykk. D'Angelo *et al.* (2005) viste at rotter som inntok en høyfruktosediett i 8 uker (energifordeling: 66 % fruktose, 22 % kasein, 12 % smult og essensielle vitaminer og mineraler) ikke hadde økt blodtrykk sammenliknet med rotter som inntok en standarddiett over like lang tid. Standarddietten hadde en energifordeling på 54 % karbohydrater, 14 % fett og 32 % protein. I en studie av Stanhope *et al.* (2009) på personer med fedme var det heller ingen økning i blodtrykket etter inntak av fruktose (som 25 % av energibehovet per dag) sammen med en *ad libitum* diett i 10 uker, sammenliknet med inntak av den samme dietten med en lik energiandel glukose. Forsøkspersonene var i positiv energibalanse. I en nylig metaanalyse undersøkte Ha *et al.* (2012) effekten av fruktose på blodtrykk. Kontrollerte kliniske studier på mennesker med varighet på 7 dager eller lengre ble inkludert. Inntak av fruktose, sammenliknet med inntak av like energimengder av andre karbohydrater, ga ingen økning i blodtrykk.

Det er også holdepunkter for at en fruktoseindusert økning i urinsyre kan føre til nyreskader (Johnson *et al.* 2007; Madero *et al.* 2011). I en studie der rotter inntok fruktose som 60 % av totalt energiinntak over 8 uker, observerte man ulike typer forstyrrelser i nyrene (hypertrofi, glomerulær hypertensjon og skader i arteriolene knyttet til glomerulus) (Sanchez-Lozada *et al.* 2007). Altså kan en høy konsentrasjon av urinsyre få flere konsekvenser i kroppen, men disse vil ikke bli beskrevet videre i oppgaven.

6.2 Oppsummering

Det kan se ut til at inntak av fruktose (> 0,5 g/kg kroppsvekt) kan føre til urinsyredannelse. Per i dag er det ikke tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon til å kunne si om fruktoseindusert økning i urinsyrenivå vil kunne øke blodtrykket, og på denne måten kunne bidra til karsykdommer.

7. Effekter av fruktose på lipidmetabolismen

7.1 *De novo* lipogenese

Karbohydrater, proteiner og andre molekyler fra maten kan bli omdannet til fettsyrer gjennom *de novo* lipogenese (DNL). Dette er måten kroppen takler et energioverskudd på, da fettlagrene har svært høy lagerkapasitet. Fett er en effektiv lagerform, fordi vann ikke bindes. DNL-aktiviteten varierer med næringsstoffsammensetning i maten, og DNL øker særlig som respons på en økende andel karbohydrater (McDevitt *et al.* 2001). Det har blitt vist at DNL øker lineært med inntak av karbohydrater, når disse inntas som et energioverskudd mellom 25-50 % av energibehovet (Schwarz *et al.* 1995). Generelt blir fruktose i større grad enn glukose omdannet til fett. Dette henger sammen med at leveren må håndtere en stor del av fruktosen som inntas, og at metabolismen av fruktose ikke blir regulert av glykolysens hovedkontrollpunkt (McDevitt *et al.* 2001). Etter et høyt inntak av fruktose må dermed en andel av karbonatomene gå inn i DNL.

Under DNL blir karbonatomer fra acetyl-CoA inkorporert i en voksende fettsyrekjede ved å bruke ATP og NADPH (Champe *et al.* 2008). DNL skjer primært i lever, men kan også skje i lakterende melkekjertler og i fettvev. Det er fortsatt usikkert om DNL spiller en betydelig rolle i fettvev. Nøkkelenzymer i DNL er tilstede i fettvev, men det er lite vitenskapelig litteratur som belyser i hvilken grad fettvev bidrar til DNL. I flere publikasjoner blir det beskrevet at DNL i fettvev hos mennesker er av liten betydning (Champe *et al.* 2008; Diraison *et al.* 2003; Guo *et al.* 2000; Hellerstein *et al.* 1996; Shrago *et al.* 1971). Derimot har det også blitt vist at DNL i fettvev kan spille en mer betydelig rolle, og at dette særlig forekommer etter inntak av en stor mengde karbohydrater (Aarsland *et al.* 1997; Chascione *et al.* 1987). I en studie ble det vist at DNL i fettvev bidro med 20 % av nydeponerte triglyserider hos mennesker (Strawford *et al.* 2004).

7.1.1 Karbonatomer fra fruktose kan gå inn i DNL i lever

På to punkter i fruktosens levermetabolisme kan mellomprodukter gå til fettsyntese. Fruktose blir i fruktolyse omdannet til dihydroksyacetonfosfat, et mellomprodukt som er i likevekt

med glyserol 3-fosfat. Glyserol 3-fosfat danner grunnlaget for glyseroldelen i triglyserid- og fosfolipidsyntesen.

Samtidig vil en stor del av fruktose 1-fosfat bli metabolisert direkte til pyrodruesyre (Champe *et al.* 2008). Ved metabolisering av en stor mengde fruktose til acetyl-CoA, vil mengden acetyl-CoA overgå mitokondrienes sitronsyresyklus-kapasitet. Høye nivåer av fruktose kan dermed virke som en ikke-regulert kilde for produksjon av hepatisk acetyl-CoA, som er substrat for DNL (Havel 2005). DNL skjer i cytosol, og acetyl-CoA må bli transportert fra mitokondriene til cytosol som sitronsyre ved hjelp av en «sitronsyreskyttel». I cytosol gjendannes acetyl-CoA og karboksyleres til malonyl-CoA ved hjelp av enzymet ATP-sitratlyase (Mayes 1993). Videre skjer det en flerstegsreaksjon katalysert av enzymet fettsyresyntase. Resultatet er palmitinsyredannelse (Champe *et al.* 2008). Videre, via desaturering og elongering, kan det også dannes små mengder av andre fettsyrer som stearinsyre, oljesyre og palmitoleinsyre (Aarsland & Wolfe 1998; Yee *et al.* 2011)

Via pyrodruesyre og dihydroksyacetonfosfat vil altså karbonatomene fra fruktose danne fettsyrer og glyserol. Tre og tre av fettsyrene blir så koblet til glyserol med esterbindinger, for å danne triglyserider. Triglyseridene pakkes i veldig lavtetthets lipoproteiner (VLDL) og skilles ut av leveren. På denne måten kan inntak av fruktose øke triglyseridnivået i blod (Mayes 1993). Produksjon og utskillelse av VLDL blir hovedsakelig regulert av tilgjengeligheten av lipid. DNL øker i seg selv tilgjengeligheten av fettsyrer. I tillegg vil økt DNL gi økte nivåer av malonyl-CoA som hemmer fettsyreoksidasjonen. Malonyl-CoA hemmer fettsyreoksideringen ved å blokkere fettsyretransporten inn i mitokondriene (der fettsyrene blir oksidert) via karnitin palmitoyltransferase-1 (McGarry *et al.* 1978). Begge disse mekanismene bidrar til økt fettsyretilgjengelighet, økt triglyseridsyntese og dermed økte nivåer av VLDL i blod.

DNL måles gjerne som fraksjonell DNL. Ved en slik måling beregner man andelen nysyntetiserte fettsyrer i VLDL (Hellerstein *et al.* 1993; Lam 2011).

7.1.2 I hvilken grad vil fruktose gå inn i DNL?

Fruktose stimulerer DNL mer enn glukose

Det har blitt vist i flere studier, både på rotter og mennesker, at fruktose i høyere grad enn glukose vil gå inn i DNL når disse sukkerne inntas i like mengder og under like forsøksbetingelser. Rotter som inntok en *ad libitum* høyfruktosediett (70 % fruktose) hadde

større fraksjonell *de novo* lipogenese enn rottene som inntok en *ad libitum* høyglukosediett (70 % glukose) i 5 uker. Sukkerne var de eneste karbohydratene i dietten (Park *et al.* 1992). Crescenzo *et al.* (2012) utførte en studie av sedative hannrotter føret med en høyfruktosediett (30 % fruktose) over 8 uker. Dietten besto av 60,4 % karbohydrat hvorav 30 % var fruktose. Dietten besto ellers av 10,6 % fett og 29 % protein. Høyfruktosedietten ga, sammenliknet med en energiekvivalent kontrolldiett med lik makronæringsstoffordeling, en betydelig økning i netto DNL. DNL ble i denne studien målt ved hjelp av kalorimeter i 24 timer og utregning av total fettbalanse. Kontrolldietten inneholdt 45,3 % stivelse og 15,1 % sukker som karbohydratkilde.

Fruktoses evne til å øke DNL er også blitt vist i humanstudier. Stanhope *et al.* (2009) viste at inntak av fruktose som 25 % av energibehovet, sammen med en *ad libitum* diett med normal makronæringsstoffsammensetning i 10 uker, økte postprandial fraksjonell DNL til 16,9 % (basalnivå 11,4 %) hos personer med overvekt eller fedme. Inntak av samme energimengde glukose ga ingen endring i postprandial fraksjonell DNL. Fastende fraksjonell DNL var uendret både hos dem som inntok fruktose og hos dem som inntok glukose. I en klinisk studie av akutte effekter av fruktose på DNL, ble det også vist at inntak av fruktose gir en større økning i fraksjonell DNL enn inntak av glukose (Parks *et al.* 2008). McDevitt *et al.* (2001) viste derimot at det ikke var noen forskjell mellom effekten av glukose og sukrose, inntatt som 50 % energioverskudd, på DNL målt som fraksjonell DNL. Målingene ble foretatt i 96 timer etter inntak, og forsøkspersonene var normalvektige eller overvektige kvinner.

DNL-aktiviteten er avhengig av mengden som inntas

Den maksimale mengden glukose som kan omdannes til fett per dag ser ut til å være ca. 475 g (danner 150 g fett) (Acheson *et al.* 1988). Dette viser at kapasiteten til DNL er stor, og inntak av svært store mengder fruktose vil trolig kunne gi en betydelig økt DNL. Ved et energibalansert kosthold med normal makronæringsstoffsammensetning og små mengder fruktose, spiller derimot DNL trolig ikke noen stor kvantitativ rolle (Murphy 2006). Fettsyrer fra DNL i fastende tilstand utgjør kun en liten andel av fettsyrene i VLDL hos normalvektige personer (Barrows & Parks 2006).

I en studie av Hudgins *et al.* (2011) ble overvektige gitt en av følgende sukkerdoser: 1) 0,5 g fruktose per kg kroppsvekt 2) 0,5 g fruktose og 0,5 g glukose per kg kroppsvekt eller 3) 1 g fruktose og 1 g glukose per kg kroppsvekt. Fraksjonell DNL var dobbelt så stor etter inntak av dose 3) sammenliknet med inntak av dose 2). Dette illustrerer at DNL er avhengig av

mengden som inntas. Faeh *et al.* (2005) viste at inntak av 3 g fruktose per kg kroppsvekt som et energioverskudd i 6 dager ga en seksdobling i fastende fraksjonell DNL. Fruktosen ble gitt sammen med en diett med normal makronæringsstoffsammensetning. I en studie av Hudgins *et al.* (2011) inntok normal- og overvektige forsøkspersoner 1,4 g fruktose per kg kroppsvekt (i snitt 108 g) fordelt på 13 doser i 6 timer. Inntaket skjedde etter en natts faste. Etter 8 timer var det en 2,4 gangers økning i fraksjonell DNL sammenliknet med basalnivået. Det var altså ingen kontrollgruppe i studien. Hos en normalvektig mann har det også blitt vist at inntak av 10 mg fruktose per kg fettfri kroppsvekt per minutt i 6 timer førte til en økning i fraksjonell DNL fra 1 til 32 % (Hellerstein *et al.* 1996).

Andelen av karbonatomene fra fruktose som går inn i DNL, ser altså ut til å være svært avhengig av mengden fruktose som inntas. Det er tydelig at et høyt inntak av fruktose kan øke DNL. Det er derimot begrensede kunnskaper om hvor kvantitativt viktig DNL er etter et moderat inntak av fruktose (Sievenpiper *et al.* 2012). Dette er derfor mer usikkert.

Forsinket utskillelse av TG og individuell variasjon

I en studie fant man at ^{13}C -merket fruktose kun bidro med 0,4 % av triglyseridene i sirkulerende VLDL hos menn. Dette ble målt 6 timer etter inntak av et måltid med 0,5 g fett/kg kroppsvekt og 0,75 g fruktose/kg kroppsvekt etter en natts faste (Chong *et al.* 2007). Den lille økningen i triglyserider i VLDL etter fruktoseinntak kan henge sammen med forsinket TG-utskillelse. Inkorporering av karbonene fra ^{13}C -merket fruktose i VLDL vil ikke alltid reflektere DNL. En andel av fettsyrene vil ikke umiddelbart pakkes i VLDL, men lagres i cytosol i hepatocytene (Stanhope & Havel 2008b). Vedala *et al.* (2006) viste at en betydelig andel av TG fra DNL vil ha en forsinket utskillelse. Det ble også vist at utskillelshastigheten var ulik mellom friske personer, personer med diabetes og personer med hypertriglyseridemi.

Flere faktorer kan bidra til individuell variasjon i DNL-respons på fruktose. Tran *et al.* (2010) viste at det er en kjønnsforskjell i DNL-respons på fruktose. Inntak av ^{13}C -merket fruktose (3 x 0,3 g/kg kroppsvekt) ga en liten, men signifikant økt forekomst av ^{13}C -merkede fettsyrer i VLDL hos menn, men ikke hos kvinner i løpet av 6 timer etter inntak. Dette kan tyde på at kjønn også spiller en viktig rolle i respons på fruktose. TG-nivået var imidlertid redusert etter inntak av fruktose hos begge kjønn. Målingene ble foretatt 6 timer etter inntak. Man kan derfor ikke se bort i fra at det var en forsinket utskillelse av TG fra lever i denne studien. Også helsetilstand kan muligens ha innvirkning på DNL-responsen etter fruktoseinntak. Høye

nivåer av insulin, for eksempel som en kompensatorisk respons på nedsatt insulinfølsomhet, vil aktivere sterolregulatorisk element-bindende protein 1-c (SREBP1-c). Dette er hovedtranskripsjonsregulatoren for DNL (Horton *et al.* 2002). Denne aktiveringen foreslås som en mekanisme som kan gjøre personer med insulinresistens mer sensitive for karbohydrater når det gjelder DNL-aktivitet. Det har også blitt vist at overvektige får en høyere DNL-respons på karbohydrater enn normalvektige (Marques-Lopes *et al.* 2001). Det ser altså ut til å være individuelle variasjoner når det gjelder DNL-respons på karbohydrater generelt, en effekt som trolig også gjelder for fruktose.

Effekten av fruktose inntatt med glukose

Det spekuleres i om effekten av fruktose og glukose sammen vil øke DNL mer enn fruktose alene, under ellers like betingelser. Parks *et al.* (2008) utførte en studie der friske forsøkspersoner inntok 85 g sukker etter en natts faste. Målingene ble foretatt i fire timer. De ulike sukkerdosene besto av enten 1) 100 % glukose, 2) 50 % glukose og 50 % fruktose eller 3) 25 % glukose og 75 % fruktose. Fraksjonell DNL økte 5,4 % etter inntak av sukkerdose 2) og 5,2 % etter inntak av sukkerdose 3). Det var altså ingen signifikant forskjell mellom sukkerdose 2) og 3). Både sukkerdose 2) og 3) ga signifikant større DNL enn sukkerdose 1). Ut i fra denne studien kan det se ut til at sukrose og høyfruktosesirup vil øke DNL mer enn ren glukose. Det ser også ut til at sukkerblandinger med likt forhold mellom glukose og fruktose og sukkerblandinger der fruktoseinnholdet er høyere enn glukoseinnholdet gir liknende økning i DNL. Hudgins *et al.* (2011) beskriver i sin studie at fruktose sammen med glukose gir en større økning i DNL enn fruktose alene. I studiene ga inntak av 0,5 g fruktose/kg kroppsvekt, sammen med 0,5 g glukose/kg kroppsvekt, en større økning i fraksjonell DNL enn etter inntak av 0,5 g fruktose/kg kroppsvekt alene. Sukkerdosen var altså dobbelt så stor etter inntak av fruktose sammen med glukose enn ved inntak av fruktose alene. Derfor kan økt DNL skyldes både dobbel sukkerdose, en samspillseffekt av fruktose og glukose eller kombinasjonen av disse faktorene.

Varyerer DNL-aktiviteten i løpet av dagen?

Timlin og Parks (2005) gjennomførte en studie der de viste at tid for matinntak har betydning for DNL-aktivitet. DNL ble målt ved infusjon av ^{13}C -merket natriumacetat og masseisotopomer-distribusjonsanalyse (MIDA). To identiske måltider ble gitt til friske menn i form av en drikk med normal makronæringsstoffsammensetning. Glukose i form av maltodekstrin utgjorde 99,7 % av karbohydratene. Det første måltidet ble inntatt etter 12 timers faste, mens

det andre måltidet ble gitt ca. 5-6 timer etter det første. Etter det første måltidet var det en signifikant økning i DNL, og etter det andre måltidet var DNL økt 27 % mer enn etter første måltid. Disse resultatene kan tyde på at DNL blir mer aktiv utover dagen, når man har inntatt flere måltider.

Hudgins *et al.* (2000) har også rapportert mønstre i DNL-aktivitet etter inntak av måltider og utover dagen. I studien ble det observert at noen personer hadde en ganske konstant DNL i løpet av dagen. De fleste hadde derimot en stor økning i DNL etter måltider og hadde en topp i DNL mellom klokken 21.00 og 03.00. Økt DNL-aktivitet utover dagen kan ha sammenheng med økende insulinnivå i blod, fylling av glykogenlagrene og forsinket frigjøring av nydannede TG fra lever (som beskrevet over). Timlin og Parks (2005) viste at insulinnivåene var høyere ved dagens andre måltid enn ved det første. Insulin vil stimulere DNL. Utover dagen vil også glykogenlagrene fylles mer, og dermed vil en større andel av karbonatomene kunne gå inn i DNL. Da fruktose stimulerer glykogenese mer enn glukose, kan denne effekten være sterkere for fruktose enn glukose. Økt DNL ved måltid nummer to kan altså være forårsaket av både økt frigjøring fra TG-lagret i lever og økt DNL fra karbohydratene i maten.

7.1.3 Mulige mekanismer for stimulering av DNL i lever

I tillegg til at fruktose uregulert bidrar med karbonatomer til DNL, vil et høyt inntak av fruktose stimulere genuttrykket og aktiviteten til lipogene enzymer i leveren (Hirahatake *et al.* 2011). Et generelt prinsipp i biokjemi er at et enzym kan bli aktivert/stimulert av en forløper av substratet det virker på. Dette er altså ikke unikt for fruktose. Trolig finnes det flere mekanismer som bidrar til at karbonatomene fra fruktose går inn i DNL, men få av disse er kartlagt.

En kartlagt mekanisme er at fruktose vil kunne øke aktiviteten til enzymet pyruvat dehydrogenase (PDH). PDH er med på å regulere i hvilken reaksjonsvei pyrodruesyren skal gå inn i. Fruktose gjør dette ved å hemme aktiviteten til en hemmer av PDH, PDH-kinase (PDK), gjennom en ukjent mekanisme. På denne måten blir PDH mer aktiv. Fruktose vil også øke aktiviteten til PDH ved å øke konsentrasjonen av pyrodruesyre (Mayes 1993). Man vet ikke hvor stor rolle fruktose spiller i reguleringen av PDH-komplekset. Trolig reguleres dette komplekset i større grad av insulin enn av fruktose (Samuel 2011). Det har også blitt vist at fruktose øker aktiviteten til enzymet fettsyresyntase (Crescenzo *et al.* 2012).

En annen måte fruktose kan fremme *de novo* lipogenese er via sterolregulatorisk element-bindende proteiner (SREBPs). Dette er transkripsjonsfaktorer som regulerer lipidhomeostasen

(Dekker *et al.* 2010). SREBP binder seg til sterolresponsivt-element (SRE). SRE finnes i promotorer for en rekke gener (Basciano *et al.* 2005). SREBP-1c er hovedtranskripsjonsregulatoren av DNL. Den aktiverer gener som er involvert i DNL som for eksempel fettsyresyntase. Fruktose kan aktivere SREBP-1c uavhengig av insulin (Stanhope & Havel 2008b). I en studie over 7 dager ble mus føret med en diett med 60 % av energien fra fruktose. Dette induiserte en økning i SREBP-1 (Miyazaki *et al.* 2004). Mekanismen for denne aktiveringen er fortsatt usikker. En mekanisme som foreslås er at fruktose kan aktivere peroksisomproliferator-aktivert reseptor (PPAR)- γ koaktivator 1, (PGC1) β , som igjen kan aktivere transkripsjonen av SREBP-1c (Samuel 2011). I et forsøk på rotter brukte man PGC1 β antisens oligonukleotid (ASO) til å fjerne effekten av PGC1 β . Resultatet var redusert uttrykk av SREBP-1 (Nagai *et al.* 2009).

7.1.4 β -oksidasjon og forbrenning

Det har også blitt vist at fruktose kan hemme forbrenningen av fett. Peroksisomproliferator-aktivert reseptor alfa (PPAR) α spiller en viktig rolle i transkripsjonskontrollen av gener involvert i β -oksidasjon i mitokondriene (Nagai *et al.* 2009). PPAR α aktiverer gener som fremmer β -oksidasjon (Huang *et al.* 2012). Roglans *et al.* (2007) viste i en rottestudie at fruktoseinntak (10 % fruktose i drikkevannet), sammen med en standard *ad libitum* diett, reduserte aktiviteten til PPAR α , og reduserte fettforbrenningen i lever sammenliknet med inntak av glukose (10 % i drikkevann) med samme diett. Fruktose kan altså hemme forbrenningen av fett i lever. Dette er logisk fordi leveren får energi fra fruktose og trenger dermed ikke å forbrenne fett. Samtidig vil fruktose kunne gi økt DNL, og det ville være u hensiktsmessig å danne og bryte ned fett samtidig. Som tidligere beskrevet vil økte nivåer av malonyl-CoA (som ved aktiv DNL) også hemme β -oksidasjon (Mayes 1993; Schwarz *et al.* 2003).

Mindre logisk er det at fruktose reduserer total fettforbrenning, men dette har blitt vist i enkelte studier. Blaak og Saris (1996) utførte en studie der forsøkspersoner inntok 75 g fruktose, stivelse eller glukose etter 12 timers faste. Hver av forsøkspersonene ble testet med alle behandlingene med en ukes mellomrom. Fruktose ga betydelig større nedgang i fettforbrenningen, målt 6 timer etter inntak, enn både glukose og stivelse. Både total og eksogen forbrenning av karbohydrater var betydelig høyere for fruktose og sukrose enn for glukose og stivelse. Tappy *et al.* (1986) viste at det var en større reduksjon i fettforbrenning og større økning i forbrenningen av karbohydrat fire timer etter inntak av 75 g fruktose, sammenliknet med inntak av 75 g glukose hos friske personer. Schwarz *et al.* (1989) utførte

en lik studie (75 g fruktose/glukose) med samme resultat: Fruktoseinntak førte til redusert fettforbrenning og økt forbrenning av karbohydrater. I studien ble målingene foretatt i 6 timer etter inntak. I studiene der det er vist redusert fettforbrenning og økt forbrenning av karbohydrater etter et fruktoseinntak, er respirasjonskoeffisienten (RQ) brukt til å beregne dette. Ved aktiv DNL vil CO₂ produseres uten at O₂ forbrukes. En økt RQ-verdi som er forårsaket av DNL, kan dermed feiltolkes som redusert fettforbrenning og økt karbohydratforbrenning. En slik feiltolkning kan ha skjedd i studiene beskrevet ovenfor. Dette vil drøftes nærmere i diskusjonen.

7.2 Lipidprofil i blod og karsykdommer

7.2.1 Triglyseridverdier i blod

Triglyserider dannet ved DNL transporteres med VLDL i blodet hovedsakelig til fettvev og i noen grad til muskelvev. For muskelcellene er fettsyrer mobilisert fra fettvev en viktigere energikilde enn fettsyrer fra TG i VLDL, men TG vil tas opp her på samme måte som i fettvev. I fettvev vil enzymet lipoprotein-lipase (LPL) hydrolysere triglyseridene i VLDL til glyserol og frie fettsyrer. Komponentene vil så delvis eller fullstendig bli tatt opp av fettcellene (Jeukendrup *et al.* 1998). Etter opptaket danner de igjen triglyserider. Insulin øker aktiviteten til LPL i fettvev ved å øke syntesen av dette enzymet (Champe *et al.* 2008). Når fruktose inntas vil ikke dette direkte stimulere insulinutskillelse, og man vil få et lavere nivå av insulin enn etter inntak av glukose. Fordi insulin aktiverer LPL i kapillærlumen i kapillærer knyttet til adipocytter, spekuleres det i om et lavt insulinnivå kan påvirke mengden triglyserider som blir tatt opp av adipocytene. Det er vanskelig å anslå i hvor stor grad LPL er regulert av insulin. I en studie ble det vist at infusjon av en triglyseridemulsjon ga økt LPL-nivå, noe som viser at fett alene kan øke LPL-aktiviteten (Peterson *et al.* 1990). Dermed vil trolig LPL-aktiviteten være betydelig selv ved lave insulinnivåer, slik som for eksempel etter inntak av fruktose. Altså ser det ikke ut til at et lavt insulinnivå etter fruktoseinntak vil kunne redusere perifert fettopptak betydelig. Derimot er det mulig at fettdistribusjonen kan bli påvirket. LPL i ulike fettlagre ser ut til å ha ulik sensitivitet for insulin. Det ser ut til at LPL i subkutant fett er mer sensitiv for insulin enn LPL i visceralt fett (Fried *et al.* 1993). Dermed vil fruktoses manglende evne til å stimulere insulinutskillelse muligens kunne påvirke distribusjonen av fett (Dekker *et al.* 2010). Stanhope *et al.* (2009) viste i sin studie at fruktose i større grad enn glukose økte mengden visceralt fettvev. Samtidig ga glukoseinntak en høyere økning i mengden subkutant fett enn ved inntak av fruktose. I studien ble det gjort en computertomografi (CT)-skanning på nivå med navlen. Dette betyr at man kun har sett på

tverrsnittet av kroppen ved ett bestemt nivå. Trolig er derfor data fra denne studien noe unøyaktige.

Økt DNL og redusert lipidoksidasjon i lever er årsakene til at fruktose antas å gi økt nivå av triglyserider i blod (Rizkalla 2010). Økt triglyseridnivå i blod er en viktig risikofaktor for karsykdom (Miller *et al.* 2011). Det er blitt vist at postprandiale triglyseridnivåer er et bedre mål på risiko for karsykdom enn fastende nivåer (Bansal *et al.* 2007; Nordestgaard *et al.* 2007). Dette skyldes at et fastende triglyseridnivå kun representerer en veldig liten del av døgnets triglyseridnivåer. Samtidig sier de postprandiale nivåene mer om i hvilken grad kroppen klarer å håndtere maten, noe som har stor betydning for utvikling av karsykdom (Miller *et al.* 2011).

I en stor mengde studier har det blitt vist at et høyt inntak av fruktose kan gi økte fastende og/eller postprandiale triglyseridnivåer i blod hos mennesker. I en overkrysningsstudie så Teff *et al.* (2009) på endokrine og metabolske effekter i 24 timer etter inntak av fruktose eller glukose som 30 % av totalt energiinntak hos personer med fedme. Glukose/fruktose ble gitt sammen med en energibalansert kost med normal makronæringsstoffsammensetning. Fruktoseinntaket førte til betydelig høyere 24-timers triglyseridkonsentrasjoner enn glukoseinntaket. Man fant også ut at forsøkspersonene med insulinresistens hadde betydelig høyere triglyseridkonsentrasjon i blod etter fruktoseinntak enn personene uten insulinresistens. Stanhope *et al.* (2009) målte lipidparametre på forsøkspersoner med overvekt eller fedme etter 10 ukers glukose- eller fruktoseinntak (25 % av dagsenergi behovet) sammen med en selvvalgt *ad libitum* diett. Forsøkspersonene var i positiv energibalanse. Det var ingen signifikant forskjell mellom fruktose- og glukosegruppen når det gjaldt fastende triglyseridverdier i blod. Postprandiale triglyseridnivåer var imidlertid betydelig økt i gruppen som fikk fruktose, men ikke i gruppen som fikk glukose. I en annen studie ble det vist at inntak av 50 g fruktose eller 100 g sukrose sammen med 40 g fett økte postprandiale triglyseridnivåer over 7 timer. Inntak av 50 g glukose med samme mengde fett hadde ingen effekt på triglyseridresponsen (Cohen & Schall 1988). Silbernagel *et al.* (2011) utførte et forsøk over 4 uker der forsøkspersoner inntok 150 g fruktose eller glukose daglig. Sammen med dette fikk forsøkspersonene beskjed om å innta en energibalansert diett med normal makronæringsstoffsammensetning. Energi- og næringsinntaket var altså ikke kontrollert. I gruppen som fikk fruktose, men ikke i gruppen som fikk glukose, var det en markant økning i fastende triglyseridverdier i plasma. Stanhope *et al.* (2007) studerte effekten av 10 ukers inntak av fruktose eller glukose på lipidprofilen hos voksne personer med overvekt eller

fedme (KMI: 25-35 kg/m²). Fruktose eller glukose ble inntatt som 25 % av daglig energibehov sammen med en selvvalgt *ad libitum* diett de første 8 ukene. I de to siste ukene ble dietten byttet ut med en energibalansert diett. Etter både 2, 8 og 10 uker ble det observert en betydelig økning i nivået av postprandiale triglyserider, fastende lavtetthets lipoproteinkolesterol (LDL-C) og fastende apolipoprotein B (apoB) hos forsøkspersonene som hadde inntatt fruktose. Disse verdiene var uforandret hos personene som hadde inntatt glukose. I studien ble det konkludert med at inntak av fruktose som 25 % av energibehovet kan skape en aterogen lipidprofil hos mennesker med overvekt eller fedme. Teff *et al.* (2004) viste i sitt forsøk med normalvektige at inntak av en fruktosedrikk (som 30 % av energiinntaket), sammen med en diett med normal makronæringsstoffsammensetning, økte triglyseridnivå i blod mer i løpet av 24 timer enn inntak av den samme dietten med lik energiandel glukose. Swarbrick *et al.* (2008) studerte effekten av 10 ukers fruktoseinntak som 25 % av totalt energiinntak sammen med en energibalansert diett. Det var ingen kontrollgruppe. Etter 10 uker var det en betydelig økning i postprandialt triglyseridnivå i blod (14-timers triglyseridprofil). I studien var det kun 7 deltakere, og alle var postmenopausale kvinner med overvekt eller fedme.

Det er tydelig at et høyt inntak av fruktose kan gi økt nivå av triglyserider i blod. Det finnes få studier som ikke viser noen effekt av fruktose på triglyseridnivå hos mennesker. Dette kan ha sammenheng med at det har blitt gjennomført få studier der effektene av et moderat fruktoseinntak har blitt undersøkt. I en studie av Thorburn *et al.* (1989a) utført på forsøkspersoner med diabetes type 2, ble 13 % av total energi gitt som fruktose sammen med en diett med normal makronæringsstoffsammensetning over tre måneder. Totalenergi i dietten var i overkant av 2000 kcal. Fruktoseinntaket ga ingen endring i fastende VLDL-produksjon, LDL- eller totalkolesterolnivå sammenliknet med inntak av sukrose. Bantle *et al.* (1992) utførte en overkrysningsstudie der 6 personer med diabetes type 1 og 12 personer med diabetes type 2 inntok to energiekvivalente dietter, hver i 28 dager. Diettene var sammensatt av samme type matvarer, med unntak av at den ene dietten inneholdt 20 % av energien fra fruktose, mens den andre dietten inneholdt under 3 % fruktose og resten av karbohydratene som stivelse. Det var ingen forskjell etter inntak av de to diettene på fastende eller postprandiale triglyseridverdier. Turner *et al.* (1979) viste at inntak av 39,5 g fruktose/dag, sammen med en energibalansert diett i to uker, ikke førte til endring i fastende triglyseridnivå hos menn med diabetes type 2. Det var ingen kontrollgruppe i studien. I en studie av Bantle *et al.* (2000) inntok friske forsøkspersoner 85 g fruktose/dag (17 % av energien) sammen med en

diett med normal makronæringsstoffsammensetning i 6 uker. Kontrollgruppen inntok samme diett med 14 % av energien fra glukose og 3 % av energien fra fruktose. Etter 6 uker var det ingen signifikant økning i fastende eller postprandiale triglyseridverdier i blod hos kvinnene som inntok fruktose sammenliknet med kontrollgruppen. Derimot var det signifikant økt fastende og postprandialt triglyseridnivå hos mennene sammenliknet med kontrollgruppen.

I en metaanalyse av Livesey og Taylor (2008) er konklusjonen at fruktoseinntak under 50 g/dag ikke har signifikante effekter på triglyseridnivået i blod hos mennesker. Forfatterne skriver også at doser under 100 g/dag ikke har signifikante effekter på det fastende triglyseridnivået, men er assosiert med økte postprandiale triglyseridnivåer. I studiene inkludert i metaanalysen ble fruktoseinntaket sammenliknet med inntak av andre typer sukker eller stivelse. I en annen metaanalyse av eksperimentelle humanstudier fant man at TG-nivået økte etter inntak av fruktosemengder over 60 g/dag i over minst fire uker hos personer med diabetes type 2, sammenliknet med inntak av stivelse (Sievenpiper *et al.* 2009).

7.2.2 HDL og LDL

Ved DNL dannes den mettede fettsyren palmitinsyre. Mettede fettsyrer og særlig palmitinsyre, laurinsyre og myristinsyre, er vist å gi økt risiko for karsykdommer (Connor 1999). Det er gode indikasjoner på at en økning i *de novo* lipogenese vil kunne gi en økt nivå av VLDL i blod (Stanhope 2012). VLDL sirkulerer i blodet og avgir TG til fett- og muskelvev. Restene av VLDL etter TG-avgivelsen kalles lavtetthets-lipoprotein (LDL). En økt konsentrasjon av LDL i blod er også en velkjent risikofaktor for karsykdom (Jacobsen *et al.* 2005). Ved høye konsentrasjoner av LDL i blod vil noe LDL kunne gå gjennom epitelcellene i åreveggen og inn til bindevevslaget. Her kan LDL bli oksidert og skape en betennelsesreaksjon som kan føre til aterosklerose (Lusis 2000). Høytetthets-lipoprotein (HDL) vil derimot beskytte mot aterosklerose, og lave konsentrasjoner av HDL i blod gir økt risiko for karsykdom (Hollenbeck 1993).

I en rekke studier er det vist en sammenheng mellom et høyt fruktoseinntak og økt nivå av LDL i blod hos mennesker. Stanhope *et al.* (2009) undersøkte 10 ukers inntak av fruktose eller glukose som 25 % av totalt energibehov sammen med en *ad libitum* diett på personer med overvekt eller fedme. Fruktoseinntaket ga økt fastende LDL-nivå og uforandret fastende HDL-nivå i blod, sammenliknet med inntak av glukose. I studien ble det også vist at fruktose, men ikke glukose ga økt fastende konsentrasjon av små tette LDL partikler i blod. Små tette LDL blir lettere oksidert enn store LDL. Disse disponerer dermed for karsykdommer (Griffin

et al. 1994). Stanhope *et al.* (2011) viste at inntak av høyfruktosesirup eller fruktose som 25 % av totalt energibehov sammen med en *ad libitum* diett i 12 dager ga betydelig økt fastende LDL-nivå hos friske personer. Det var ingen økning i fastende LDL-nivå etter inntak av samme energimengde glukose. I en overkrysningsstudie av Hallfrisch *et al.* (1983b) fikk 12 menn med hyperinsulinemi, samt 12 kontroller, over fem uker en diett med 0 %, 7,5 % og 15 % av energien fra fruktose (og henholdsvis 15 %, 7,5 % og 0 % av energien fra stivelse). Dette ble inntatt som en del av en diett med totalt 43 % karbohydrat, 42 % fett og 15 % protein, og totalt energiinnhold i dietten var 2700 kcal. Fastende LDL- og totalkolesterolverdier i blod var økt både hos friske forsøkspersoner og forsøkspersoner med hyperinsulinemi som inntok 7,5 % og 15 % av energien fra fruktose, sammenliknet med dem som inntok 0 % fruktose (og 15 % stivelse). Bantle *et al.* (2000) undersøkte effekten av fruktose på plasmalipider i en randomisert overkrysningsstudie. I studien ble 6 ukers inntak av en høyfruktosediett sammenliknet med en lavfruktosediett på 24 friske forsøkspersoner. Energiinnholdet i de to diettene var likt, men i høyfruktosedietten var 17 % av energien fra fruktose. Lavfruktosedietten inneholdt kun minimale mengder fruktose. De to diettene var ellers veldig likt sammensatt, med en balansert mengde karbohydrater, fett, protein, fiber og kolesterol. Forsøkspersonene var i nøytral energibalanse. Høyfruktosedietten ga betydelig høyere fastende LDL- og totalkolesterolverdier i blod etter 28 dager. Denne effekten var ikke betydelig ved slutten av studien. I en annen overkrysningsstudie av Reiser *et al.* (1989) inntok forsøkspersoner (10 personer med og 11 personer uten hyperinsulinemi) en diett med 167 g fruktose/dag eller 183 g stivelse/dag over 5 uker. Begge diettene inneholdt 3240 kcal, altså mer enn et normalt dagsbehov. Hos forsøkspersonene både med og uten hyperinsulinemi observerte man økte fastende verdier i blod av totalkolesterol, LDL og VLDL etter inntak av fruktose. Imidlertid observerte man ulike lipidprofiler i gruppen med og gruppen uten hyperinsulinemi. Dette tyder på at tilstedeværelsen av hyperinsulinemi har innvirkning på triglyseridmetabolismen, og at ulike mennesker vil respondere ulikt på fruktose. Fruktoseinntaket hadde ingen signifikant effekt på HDL-nivået i blod. Bantle *et al.* (1992) utførte en overkrysningsstudie der 6 personer med diabetes type 1 og 12 personer med diabetes type 2 inntok to energiekvivalente dietter i 28 dager. Diettene var sammensatt av samme type matvarer, med unntak av at den ene dietten inneholdt 20 % av energien fra fruktose. Den andre dietten inneholdt under 3 % fruktose og resten av karbohydratene som stivelse. Etter både 14, 21 og 28 dager var fastende LDL- og totalkolesterolverdier i blod betydelig høyere hos personene som inntok fruktosedietten enn dem som inntok stivelsesdietten. Det var ingen forskjell i HDL-nivå mellom de to gruppene. Swanson *et al.*

(1992) utførte en overkrysningsstudie der friske forsøkspersoner inntok en diett med 100 g fruktose og 132 g stivelse eller 14 g fruktose og 201 g stivelse i 28 dager. Begge diettene hadde normal makronæringsstoffsammensetning, og energiinnholdet var i overkant av 2000 kcal per dag. Inntak av fruktose førte til en betydelig større økning i fastende LDL- og total kolesterolnivå i blod enn ved inntak av stivelse. Aeberli *et al.* (2013) utførte en overkrysningsstudie der forsøkspersonene (unge menn) fikk sukkerdrikker bestående av 40 g fruktose/dag (medium fruktose, MF), 80 g fruktose/dag (høy fruktose, HF), 80 g sukrose/dag (høy sukrose, HS) eller 80 g glukose/dag (høy glukose, HG). Hver av drikkene ble inntatt i tre uker sammen med et kosthold med normal makronæringsstoffsammensetning. I studien ble ikke næringsinntaket kontrollert. Et estimat viser at inntaket av sukker utenom sukkerdrikken var høyt i alle grupper. Totalt inntak av fruktose og glukose ble i studien estimert til henholdsvis: MF 77,3 g og 33,9 g, HF 110,2 g og 29,2 g, HS 71,9 g og 68,5 g og HG 27,7 g og 109,2 g. I tillegg inntok forsøkspersonene en ukjent mengde stivelse. Sammenliknet med HG, ga både MF, HF og HS betydelig økt fastende LDL- og total kolesterolnivå i blod. Dette kan bety at et relativt lavt inntak av fruktose (77,3 g/dag) kan gi en ugunstig lipidprofil når fruktosen inntas med glukose og stivelse. Imidlertid var det manglende kontroll av næringsinntaket. Det er derfor usikkerhet knyttet til disse resultatene.

I flere studier er det altså vist at fruktose kan gi økte LDL- og total kolesterolverdier i blod. I hoveddelen av studiene der dette er vist ble det brukt dagsdoser på 90-160 g fruktose. I noen av studiene på mennesker er det derimot ikke vist noen effekt av fruktose på LDL- eller total kolesterolnivå. I en studie av Macdonald (1966) ble det vist at forsøkspersoner ikke hadde noen signifikant forskjell i total kolesterolnivå etter 5 dages daglig inntak av 7,5 g karbohydrat per kg kroppsvekt som 40 % fruktose og 60 % stivelse, sammenliknet med inntak av sammen mengde karbohydrat 40 % glukose og 60 % stivelse. Diettene var fettfrie og inneholdt 50 g protein. Forskerne har ikke oppgitt om forsøkspersonene var i energibalanse. Bantle *et al.* (2000) viste at inntak av 85 g fruktose/dag (17 % av energien) sammen med en diett med normal makronæringsstoffsammensetning i 6 uker ikke førte til økte blodverdier av total kolesterol, LDL eller HDL, sammenliknet med inntak av den samme dietten med glukose (14 % av energien fra glukose og 3 % av energien fra fruktose).

7.3 Ikke-alkoholisk fettlever sykdom

Ikke-alkoholisk fettlever er en sykdom med en økt mengde fettvev i leveren som ikke skyldes alkoholinntak (Øyri 2007). I tillegg til akkumuleringen av lipider oppstår det gjerne en inflammasjon i leveren (Reddy & Rao 2006). Sykdommen utvikles ofte sammen med fedme

og insulinresistens, og den forekommer i ulike grader, med varierende komplikasjoner (Kanuri *et al.* 2011). I dag er dette den vanligste kroniske leversykdommen i USA (Samuel & Shulman 2012). Forstyrrelser i fettmetabolismen kan være årsak til fettlever, når alkohol ikke er årsaken (Wyller 2009).

7.3.1 Lipidakkumulering i lever

En epidemiologisk studie fra 2008 viser en assosiasjon mellom inntak av fruktose og ikke-alkoholisk fettleversykdom (Ouyang *et al.* 2008). Det er også vist i flere dyrestudier at et høyt inntak av fruktose kan føre til akkumulering av lipider i lever. I et forsøk fikk mus fri tilgang på vann med 30 % fruktose, glukose, sukrose eller kunstig søtningsstoff over 8 uker. Musene som inntok fruktose hadde akkumulert en større mengde lipider i lever enn de andre gruppene (Bergheim *et al.* 2008). I en annen studie fikk hannrotter en diett i 26 uker med 80 % av energiinnholdet som karbohydrat i form av enten fruktose, glukose, sukrose eller dekstrose. Foruten karbohydrat utgjorde protein 10 %, fett 1 % og cellulose 2,25 % av energiinnholdet i dietten. De resterende komponentene var vitaminer og mineraler. Fettinnholdet i lever var nesten dobbelt så stort hos rottene som hadde fått fruktose, sammenliknet med rottene som hadde fått glukose og dekstrose (Allen & Leahy 1966). Spruss *et al.* (2009) gjennomførte en studie der de så på sammenhengen mellom fettlever og inntak av fruktose over 8 uker på mus. Musene hadde fri tilgang på vann med 30 % fruktose. I slutten av studien fant man en betydelig akkumulering av lipider i lever hos musene som fikk fruktose, sammenliknet med mus som fikk rent vann. Musene som hadde inntatt fruktose hadde også økning i flere markører for insulinresistens. I og med at kontrollgruppen ikke fikk en annen type sukker, er det vanskelig å si om utvikling av fettlever er en spesifikk fruktoseeffekt, eller om det er en effekt av ekstra energi fra karbohydrater generelt.

Det finnes veldig få humanstudier der effekten av fruktose på lipidakkumulering i lever har blitt undersøkt. Le *et al.* (2006) utførte en studie der forsøkspersoner fikk 1,5 g fruktose per kg kroppsvekt i fire uker sammen med en diett med normal makronæringsstoffsammensetning. Etter fire uker var det ingen økning i lipidinnhold i lever hos forsøkspersonene. Det var ingen kontrollgruppe i studien. I en studie av Silbernagel *et al.* (2011) inntok forsøkspersoner 150 g fruktose per dag og fikk beskjed om å innta dette med en energibalansert diett med normal makronæringsstoffsammensetning over 4 uker. Fruktosen ble dermed gitt som et energioverskudd. Resultatet var økt konsentrasjon av triglyserider i blod, men ikke akkumulering av lipider i lever.

Derimot viste Le *et al.* (2009) i en overkrysningsstudie at fruktose trolig kan føre til lipidakkumulering i lever hos mennesker. Forsøkspersonene (personer der minst en av foreldrene hadde hatt diabetes type 2 og kontroller uten foreldre med diabetes type 2) inntok en diett med normal makronæringsstoffsammensetning i en uke. I en uke fortsatte de på samme diett bare med tilsatt fruktose (3,5 g/kg fettfri masse) som totalt oversteg energibehovet med 35 %. Resultatet var økning i lipidinnholdet i leveren hos begge forsøksgrupper. Det er vanskelig å si om økningen i leverlipidinnhold skyldtes det økte energiinntaket, fruktose eller en kombinasjon av disse. Begge forsøksgruppene fikk samme behandling, og det var dermed ingen kontrollgruppe på næringsinntaket.

Apolipoprotein B (apoB) er nødvendig for dannelsen og pakking av triglyserider i VLDL. ApoB gjennomgår kotranslasjonell og posttranslasjonell nedbrytning. Denne nedbrytningen blir sterkt redusert når lipidinnholdet i leveren øker (Stanhope 2012). Det har blitt vist at et høyt inntak av fruktose hos mennesker gir en betydelig økning i konsentrasjonen av apoB, noe som muligens kan bety at fruktose øker lipidinnholdet i leveren. I en studie der forsøkspersoner inntok fruktose (25 % av totalt energiinntak) sammen med en energibalansert diett i 10 uker, ble det registrert en betydelig økning i fastende apoB-konsentrasjon. Det var ingen kontrollgruppe i studien og kun 7 deltakere (Swarbrick *et al.* 2008).

7.3.2 Mekanismen bak lipidakkumulering og sykdomsutvikling

Økt DNL, redusert lipidoksidasjon og opptak av fettsyrer og lipoprotein restpartikler fra blod er prosesser som kan øke tilgjengeligheten av lipider i leveren (Frayn *et al.* 2006; Stanhope & Havel 2009). Økt DNL vil i seg selv hemme fettsyreoksidasjon og øke reesterifisering av frie fettsyrer, og vil dermed kunne øke lipidtilgjengeligheten i lever (Schwarz *et al.* 2003). Nysyntetiserte triglyserider kan enten pakkes direkte i VLDL eller bli lagret for senere utskillelse (Vedala *et al.* 2006). Dersom mengden lipider leveren må håndtere overgår utskillelses- og oksidasjonskapasiteten, vil lipider akkumuleres. En diett med lite karbohydrater vil være fordelaktig for å redusere lipidinnholdet i leveren, fordi karbohydrater i stor grad kan gå inn i DNL når inntaket er høyt (Bergheim *et al.* 2008).

Hvilke mekanismer som videre, etter lipidakkumulering, skaper inflammasjon og fettleversykdom er ikke forstått. Mekanismer som foreslås er inflammasjon forårsaket av oksidativt stress assosiert med lipidperoksidering, cytokinaktivering, NO, endotoksiner og reaktive oksygenforbindelser (Nomura & Yamanouchi 2012). Man ser gjerne ikke-alkoholisk

fettleversykdom sammen med andre kostrelaterte helseproblemer, og de ulike problemene kan henge sammen med hverandre på flere måter som ikke er kartlagt i dag.

Peroksisomproliferator-aktivert reseptor gamma koaktivator 1 beta (PGC-1 β) er en koaktivator for transkripsjonen av SREBP-1. I et forsøk ble det vist at hemming av PGC-1 β forhindret fruktoseindusert akkumulering av lipider i rottelever (Nagai *et al.* 2009). Dette er et eksempel på en studie der man prøver å forklare de molekylære mekanismene for utviklingen av ikke-alkoholisk fettleversykdom. Mange slike molekylære mekanismer er foreslått. Da dette ikke er hovedfokus i oppgaven, vil disse mekanismene ikke bli beskrevet videre.

7.4 Oppsummering

Fruktose øker DNL i lever mer enn glukose når disse gis under like betingelser. Et svært høyt inntak av fruktose kan gi en betydelig økning i DNL, men derimot er det mer usikkert hvilken effekt et moderat inntak av fruktose vil ha på DNL.

Fruktoseinntak over en viss mengde kan øke fastende og postprandialt TG-nivå i blod. I hoveddelen av de presenterte studiene, der fruktoseinntak er vist å øke triglyseridkonsentrasjonen i blod, er det brukt dagsdoser av fruktose på over 130 g. Generelt ser det ut til at doser under 100 g/dag ikke vil øke fastende triglyseridkonsentrasjon i blod, mens doser under 50-60 g/dag ikke ser ut til å øke postprandial triglyseridkonsentrasjon i blod. Individuelle variasjoner som overvekt/fedme og/eller metabolske forstyrrelser ser ut til å påvirke sensitiviteten for fruktose i stor grad.

Det ser også ut til at et høyt inntak av fruktose kan øke blodverdiene av LDL og totalkolesterol mer enn glukose. I hoveddelen av studiene der fruktose øker blodverdiene av LDL og/eller totalkolesterol, var det daglige fruktoseinntaket på ca. 90-160 g. Det er usikkert om et moderat inntak vil kunne ha en slik effekt. I tillegg til mengden fruktose som inntas ser også alder, kjønn og metabolske forstyrrelser ut til å påvirke effekten av fruktose på LDL-konsentrasjon i blod (Hollenbeck 1993). Fruktose ser ikke ut til å påvirke nivået av HDL i blod.

Fruktose kan gi akkumulering av lipider i lever hos mus og rotter. Trolig vil et svært høyt inntak av fruktose, kombinert med et høyt energiinntak, også kunne gi akkumulering av lipider i lever hos mennesker. Imidlertid foreligger det for få humanstudier til å trekke noen konklusjon om at et moderat inntak av fruktose i en energioverskuddssituasjon kan gi lipidakkumulering i lever.

8. Innvirkning av fruktose på blodglukosehomeostase

Sentralt i forståelsen av diabetes type 2 står blodglukosehomeostase. Fysiologiske reguleringssystemer skal sikre at blodglukosenivået holdes på et stabilt basalnivå (4-6 mmol/l i fastende tilstand) (Helsedirektoratet 2009), og det skal bringe blodglukosenivået tilbake til dette basalnivået ved faste, trening, etter næringsinntak eller ved andre tilstander som endrer blodglukosenivået. Et blodglukosenivå som er lavere eller høyere enn det oppgitte normalnivået, kan ha uheldige helseeffekter. Blodglukosehomeostase er et stort tema med mange aspekter. I denne oppgaven vil fokus være rettet mot hvordan fruktose kan påvirke blodglukosenivå og dermed utvikling av insulinresistens og hyperglykemi (blodglukose over 6,1 mmol/l) (Slang 2009).

8.1 Insulin

Insulin er et anabolt peptidhormon som er svært viktig for blodglukosehomeostasen. Hormonet stimulerer prosesser som senker blodglukosenivået og kan dermed hindre hyperglykemi. Insulin skilles ut fra β -cellene i de Langerhanske øyene i bukspyttkjertelen. De viktigste stimuli for insulinutskillelse er glukose, aminosyrer og gastrointestinale hormoner som gastrin, sekretin, gastrisk inhibitorisk polypeptid (GIP), glukagonliknende peptid (GLP) og kolecystokinin. Glukose er den viktigste av disse, og bukspyttkjertelen kan registrere glukosekonsentrasjonen i blod via sine GLUT2 transportører (Layden *et al.* 2010). Insulin har en rekke virkninger, og hoveddelen av disse er vist i tabell 4. Insulin stimulerer cellenes glukoseopptak ved å rekruttere vesikler med glukosetransportøren GLUT4 til cellemembranen. Insulin vil også øke glykogensyntesen, proteinsyntesen og DNL. Derimot vil insulin hemme glukoneogenese, glykogenolyse og lipolyse (Saltiel & Kahn 2001).

Tabell 4. Metabolske effekter av insulin. De metabolske effektene av insulin i leverceller, fettceller og muskelceller (Champe *et al.* 2008; Leirvik 2008).

Type metabolisme	Leverceller	Fettceller	Muskelceller
Karbohydrat-metabolisme	↓ Glukoneogenese ↓ Glykogenolyse ↑ Glykolyse ↑ Glykogenese	↑ Glukoseopptak ↑ Glyserolsyntese	↑ Glukoseopptak ↑ Glykolyse ↑ Glykogenese
Fettmetabolisme	↑ Lipogenese ↓ Lipolyse	↑ Triglyseridsyntese ↑ Fettsyresyntese ↓ Lipolyse	
Proteinmetabolisme	↓ Nedbrytning av proteiner		↑ Aminosyreopptak ↑ Proteinsyntese

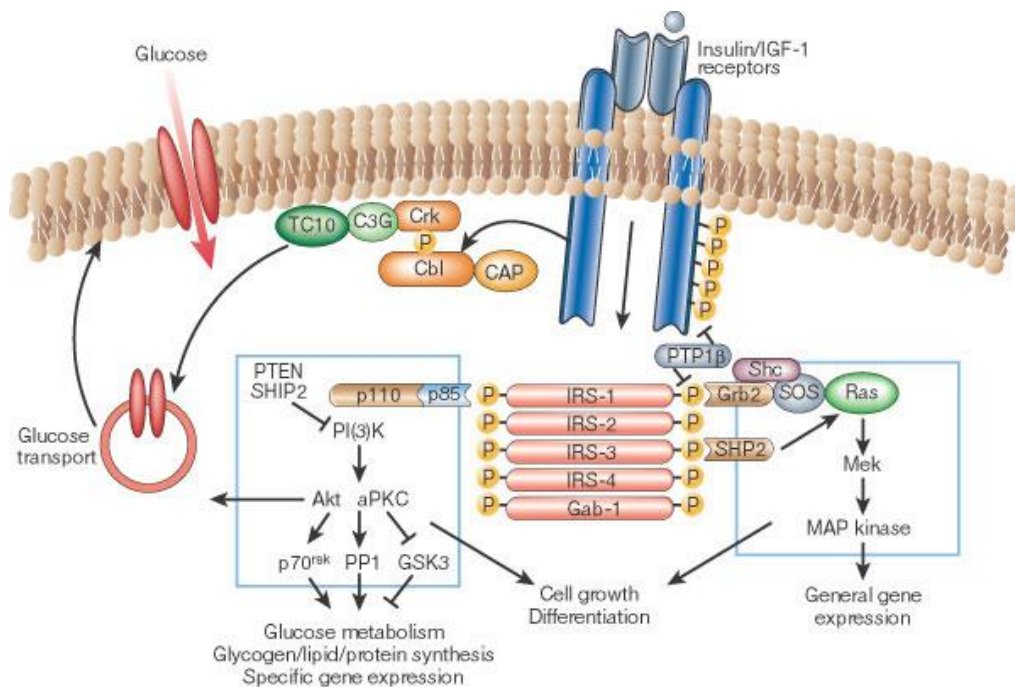
8.1.1 Effekt av fruktose på insulinutskillelse

I bukspyttkjertelen uttrykkes ikke fruktosetransportøren GLUT5. Dette, sammen med den lave konsentrasjonen av fruktose i blod gjør at bukspyttkjertelen ikke er sensitiv for fruktose. Fruktose vil primært stimulere til insulinutskillelse indirekte ved dannelse av glukose, og ved å stimulere utskillelse av inkretiner som for eksempel glukagonliknende peptid-1 (GLP-1) (Kong *et al.* 1999). Det har blitt vist i en rekke studier at fruktose akutt gir lavere insulinutskillelse enn glukose (Curry 1989; Grant *et al.* 1980; Teff *et al.* 2004).

8.1.2 Insulinreseptor og signalveier

Insulin utøver sin virkning ved å binde til insulinreseptoren som er en tyrosinkinase. Ved binding av insulin vil det skje en rearrangering av reseptoren som bringer reseptorområdene med kinaseaktivitet nærmere hverandre (figur 10). Den aktiverte reseptoren vil først kryssfosforilere sine kinasedomener. Disse vil så igjen fosforilere tyrosiner på spesielle koblingsproteiner. Det er identifisert ni slike koblingsproteiner, og fire av disse tilhører familien insulinreseptorsubstrat (IRS) (Saltiel & Kahn 2001). IRS1 og IRS2 ser ut til å være spesielt viktige for de metabolske effektene av insulin (Wang *et al.* 2004). Koblingsprotein med fosforilerte tyrosiner virker igjen som ankerpunkter for binding av andre signalproteiner (Hua *et al.* 2012). Disse kan føre signalet videre og sette i gang flere ulike intracellulære signaliseringskaskader (Saltiel & Kahn 2001). Insulin regulerer genuttrykk, stimulerer

cellesyklus og proliferasjon, celledifferensiering og nitrogenoksid (NO) syntese (Wang *et al.* 2004).



Figur 10. Insulinreceptor og ulike intracellulære signalveier. Binding av insulin til insulinreceptor vil, via tyrosinfosforylering, sette i gang flere intracellulære signaliseringskaskader. Resultatet av disse kaskadene er regulering av vesikkeltrafikk, aktivering og inaktivering av enzymer, proteinsyntese og regulering av genuttrykk (Saltiel & Kahn 2001).

8.2 Fruktose og blodglukosenivå

Fruktoseinntak gir akutt lavere og jevnere glukosenivå i blod enn ved inntak av glukose (Teff *et al.* 2009). Dette skyldes at kun en andel av karbonatomene fra fruktose vil gå inn i glukoneogenese og danne glukose slik det ble beskrevet i kapittel 5.4.1. Som et mål på blodglukoserespons brukes glykemisk indeks (GI), et begrep introdusert av Jenkins *et al.* (1981). Glykemisk indeks er definert som arealet under blodglukosekurven fra 0 til 120 minutter etter inntak av 50 g tilgjengelig karbohydrat fra maten man ønsker å teste, sammenliknet med arealet under blodglukosekurven etter inntak av 50 g karbohydrat fra en referanse (glukose) (Bantle 2009). Fruktose har en GI på 23, sukrose har en GI på 65, mens høyfruktosesirup har en GI på ca. 73 (Segal *et al.* 2007).

Måten man beregner dette på er å la forsøkspersoner spise en matvare i en mengde som gir 50 g tilgjengelige karbohydrater. Man måler så blodglukosekonsentrasjonen med jevne

mellomrom i to timer. Disse dataene brukes til å lage en kurve der blodglukosekonsentrasjonen er plottet mot tid. Dette gjør det mulig å beregne arealet under blodglukosekurven. Dette arealet sammenliknes så med arealet man får etter inntak av 50 g glukose som settes til 100 (Drevon *et al.* 2007).

Mat med lav GI er gunstigere for diabetikere enn mat med høy GI. Dette skyldes at mat med lav GI gir en lavere blodglukoserespons, og dermed mindre insulinutskillelse i blodet enn mat med høy GI (Segal *et al.* 2007). Disse egenskapene kan være gunstige både for å forebygge og behandle diabetes type 2. Høy relativ søtthet sammen med lav GI er hovedårsakene til at fruktose er blitt anbefalt som søtningsmiddel.

8.3 Blodglukosereguleringi ubalanse - insulinresistens og diabetes type 2

Diabetes type 2 er en multifaktoriell metabolsk sykdom som øker i forekomst med alderen. Hovedproblemet i denne sykdommen er ubalanse i blodglukosereguleringen. Derfor er stabilt blodglukosenivå en viktig måte å forebygge eller behandle sykdommen på. Pasienter med diabetes type 2 har en kombinasjon av insulinresistens (nedsatt insulinfølsomhet) og dysfunksjonelle β -celler (Champe *et al.* 2008). Insulinresistens defineres klinisk som at en kjent mengde endogent eller eksogent insulin har manglende evne til å øke opptak og nyttiggjøring av glukose i et individ, sammenliknet med det insulin vil gjøre i en normal populasjon (Lebovitz 2001). Insulinresistens vil oppstå når det er en defekt i insulinets virkning, og man får dermed redusert følsomhet for insulin (Tran *et al.* 2009). Insulinresistens kan forekomme både i lever (sentral) og i skjelettmuskel og fettvev (perifer). Insulinresistens hos personer med diabetes type 2 eller fedme karakteriseres av defekter på mange nivåer, blant annet redusert nivå av insulinreseptor og IRS, redusert fosforylering av IRS1 og 2, redusert translokasjon av glukosetransportøren og redusert enzymaktivitet (Saltiel & Kahn 2001).

Ved defekt insulinsignalisering i leveren vil det blant annet skje en nedgang i glykogensyntese og en økning i glykogenolyse og glukoneogenese (Stanhope 2012). Dette, sammen med redusert opptak av glukose i perifert vev (hovedsakelig skjelettmuskel) gjør at det kan utvikles hyperglykemi. Ved fysisk aktivitet kan glukoseopptaket skje uten insulin, og dette er en av grunnene til at fysisk aktivitet er svært gunstig både for å forebygge og bedre diabetes type 2 (Rose & Richter 2005).

Insulinresistens alene vil ikke føre til diabetes type 2, men sykdommen utvikles i individer med insulinresistens som også har redusert β -cellefunksjon. I tidlig utvikling av sykdommen

fungerer fortsatt β -cellene i bukspyttkjertelen. Som en kompensatorisk respons på hyperglykemi vil β -cellene øke insulinutskillelsen, og man utvikler hyperinsulinemi. Etter hvert reduseres β -cellefunksjonen, årsakene til dette er fortsatt noe usikre men både genetisk predisposisjon, «utmattelse» på grunn av store krav til utskillelse samt toksiske effekter av hyperglykemi og dyslipidemi er foreslått som mekanismer (Giaccari *et al.* 2009; Mahler & Adler 1999; Stumvoll *et al.* 2005; Östenson *et al.* 2009). Med redusert funksjon klarer ikke β -cellene å produsere nok insulin for å holde glukosenivået innenfor normale grenseverdier. Individuer med diabetes type 2 får derfor en redusert evne til å nedregulere blodglukosenivået med egenprodusert insulin (Östenson *et al.* 2009).

En av måtene man kan stille diabetesdiagnosen på er å gi en glukosebelastning (75 g glukose oppløst i vann) og måle blodglukosekonsentrasjon to timer etter inntaket. Normal blodglukosekonsentrasjon etter to timer er under 7 mmol/l. Hvis blodglukosekonsentrasjonen er på 11,1 mmol/l eller mer etter to timer har personen diabetes (Diabetesforbundet 2012). En blodglukosekonsentrasjon to timer etter glukosebelastningen på 7,1 mmol/l–11,0 mmol/l betyr at personen har nedsatt glukosetoleranse. Nedsatt glukosetoleranse kan normalisere seg eller holde seg uforandret i mange år, men tilstanden kan også utvikle seg til diabetes (Jacobsen *et al.* 2005).

8.4 Studier av fruktoseinntakets effekt på insulinresistens og blodglukosehomeostase

8.4.1 Dyrestudier

I dyreforsøk har man sett klare sammenhenger mellom fruktoseinntak og insulinresistens, og høyfruktosediett brukes som dyremodell for insulinresistens. Høyfruktosediettene i de her nevnte dyremodeller inneholdt fruktose i ulike mengder: 60 % av totalt energiinntak (Delbosc *et al.* 2005), 10 % av totalt energiinntak (Maiztegui *et al.* 2009), 60 % av totalt energiinntak (Pooranaperundevi *et al.* 2010) og 60 % av total mengde (Song *et al.* 2005).

I en studie av Storlien *et al.* (1988) ble rotter fôret med like mengder høysukrosediett og høystivelsediett i fire uker. Begge diettene hadde energiinnhold på 74 kcal per dag (1 kcal mindre enn vanlig *ad libitum* inntak for rottene). Inntak av høysukrosedietten førte til systemisk insulinresistens sammenliknet med inntak av høystivelsedietten. Fastende insulinnivå var økt i sukrosegruppen (0,27 nmol/l) sammenliknet med stivelsesgruppen (0,20 nmol/l). Thorburn *et al.* (1989b) gjennomførte en studie der rotter inntok fruktose som 35 % av energiinntaket i fire uker. Inntaket skjedde sammen med en diett med normal

makronæringsstoffsammensetning (74 kcal/dag). Rottene som inntok fruktose utviklet insulinresistens både i lever og i perifert vev, sammenliknet med rotter som inntok samme diett med lik energiandel glukose. Fastende insulinivå i blod var ikke signifikant forskjellig mellom glukose- og fruktosegruppen. Wright *et al.* (1983) viste at tre ukers fôring med sukrose (som 32 % av energiinntaket sammen med stivelse som 32 % av energiinntaket), sammen med en *ad libitum* diett med normal makronæringsstoffsammensetning, ga insulinresistens hos rotter sammenliknet med inntak av stivelse (som 64 % av energiinntaket) med den samme dietten. Fastende insulinivå var økt hos rottene som fikk fruktose sammenliknet med dem som fikk stivelse. Blakely *et al.* (1981) viste at det var en økning i fastende glukose- og insulinivå i blod hos rotter som hadde inntatt fruktose som 15 % av energiinntaket (sammen med stivelse som 39 % av energiinntaket) i 15 måneder, sammenliknet med rotter som hadde inntatt stivelse som 54 % av totalt energiinntak over like lang tid. I en studie av D'Angelo *et al.* (2005) ble det utviklet insulinresistens hos rotter fôret med en høyfruktosediett (energifordeling: 66 % fruktose, 22 % kasein, 12 % smult og essensielle vitaminer og mineraler) i 8 uker, sammenliknet med rotter fôret med en standarddiett. Standarddietten hadde en energifordeling på 54 % karbohydrater, 14 % fett og 32 % protein. Fastende glukose- og insulinivåer i blod (målt etter en natts faste) var økt hos rottene som fikk fruktose sammenliknet med dem som fikk standarddietten. Det er ikke oppgitt om matinntaket var kontrollert. Huang *et al.* (1997) viste at to ukers inntak av fruktose som 66 % av totalt energiinntak (sammen med fett og protein som henholdsvis 12 % og 22 % av totalt energiinntak) ga insulinresistens (fastende hyperinsulinemi og hyperglykemi) hos rotter, sammenliknet med inntak av en kontrolldiett (energifordeling: 60 % stivelse, 12 % fett og 28 % protein). Det er ikke oppgitt om næringsinntaket var kontrollert. I en annen rottestudie der det ble benyttet samme energimengde fruktose, lik kontrolldiett og forsøksvarighet hadde rotter som inntok fruktose utviklet nedsatt insulinfølsomhet og hyperinsulinemi målt postabsorptivt sammenliknet med kontrollrotter (Hwang *et al.* 1987).

8.4.2 Humanstudier

I forhold til dyrestudier er det en begrenset mengde humanstudier som omhandler effekten av fruktoseinntak på utvikling av insulinresistens. I flere av studiene gjennomført på mennesker er det ikke vist noen effekt av fruktose på glukosetoleranse eller utvikling av insulinresistens. I en studie av Crapo og Kolterman (1984) ble friske individer gitt 63-99 g fruktose per dag som substitutt for sukrose, sammen med en diett med normal makronæringsstoffsammensetning. Hver tredje dag endret forsøkspersonene energiinnholdet i

dietten. Energiinnholdet varierte fra 1830 til 3000 kcal/dag, og det ble foretatt målinger etter både 3 og 14 dager. Glukosetoleransen, målt med en 50 g dekstrosebelastning, ble ikke påvirket av fruktoseinntaket. Le *et al.* (2006) undersøkte effekten av et fruktoseinntak på 1,5 g/kg kroppsvekt per dag i fire uker på friske forsøkspersoner. Forsøkspersonene var i positiv energibalanse. Inntak av fruktose førte ikke til insulinresistens. Det var heller ingen signifikant endring i fastende insulinnivå etter fire ukers fruktoseinntak. Studien ble gjennomført uten kontrollgruppe. Grigoresco *et al.* (1988) utførte en studie på 8 pasienter med diabetes type 2. Disse inntok daglig 30 g fruktose som en del av en 1600-1800 kcal diett over to måneder. Forsøkspersonene var i energibalanse. Fruktoseinntaket ga ingen økning i verken fastende insulin- eller glukosenivå i plasma, sammenliknet med inntak av samme mengde stivelse. Stanhope *et al.* (2011) gjennomførte en studie der forsøkspersoner fikk høyfruktosesirup, glukose eller fruktose som 25 % av totalt energiinntak sammen med en *ad libitum* diett i to uker. Sammenliknet med basalnivå i starten av studien, var 24-timers blodglukosenivå, areal under kurven for 24 timers insulinnivå i og insulinrespons etter måltid signifikant økt hos dem som inntok glukose, signifikant redusert hos dem som inntok fruktose og uforandret hos dem som inntok høyfruktosesirup. To ukers inntak av verken glukose, høyfruktosesirup eller fruktose ga insulinresistens. Sunehag *et al.* (2002) undersøkte effekten av fruktoseinntak på barn. Barna fikk en høykarbo-lavfettdiett i 7 dager (energifordeling: 60 % karbohydrat og 25 % fett). I denne dietten utgjorde fruktose enten 10 eller 40 % av totalt energiinntak. Inntak av fruktose hadde ingen effekt på insulinfølsomheten, sammenliknet med inntak av en energiekvivalent høykarbo-lavfettdiett (60 % av energien fra karbohydrat) uten fruktose eller en høyfett-lavkarbodiett (55 % av energien fra fett) uten fruktose. Det har også blitt vist at moderate mengder fruktose kan bedre både glykemisk kontroll og insulinfølsomhet hos personer med diabetes type 2 (Koivisto & Ykijarvinen 1993).

Selv om det i flere humanstudier er vist at fruktose ikke har noen negativ effekt på blodglukosehomeostase, finnes det også flere studier der det motsatte vises. I en studie viste Beck-Nielsen *et al.* (1980) at en ukes inntak av et energioverskudd på 1000 kcal/dag i form av fruktose (250 g/dag) resulterte i insulinresistens, sammenliknet med inntak av samme mengde glukose. Verken i gruppen som inntok glukose eller fruktose var det noen endring i fastende insulinnivå i blod. I studien var ikke matinntaket kontrollert. Hallfrisch *et al.* (1983a) viste at inntak av fruktose kan skape uønskede forandringer i glukosemetabolismen. I studien inntok forsøkspersoner (friske menn og menn med hyperinsulinemi) fruktose som 0 %, 7,5 % eller 15 % (og stivelse som henholdsvis 15 %, 7,5 % og 0 %) av totalt energiinntak (2700 kcal)

sammen med en bestemt diett (energifordeling: 45 % karbohydrat, 40 % fett og 15 % protein) i 5 uker. Forsøkspersonene som inntok fruktose som 15 % av energiinntaket hadde betydelig større insulin- og glukoserespons etter en sukrosebelastning (2 g/kg kroppsvekt), enn dem som inntok 0 % fruktose (og 15 % stivelse) og 7,5 % fruktose (og 7,5 % stivelse). Dette viser at fruktose kan skape uønskede forandringer i glukosemetabolismen, men insulinresistens ble ikke testet i studien. Le *et al.* (2009) utførte en overkrysningsstudie der forsøkspersonene (personer der minst en av foreldrene hadde hatt diabetes type 2 og kontroller uten foreldre med diabetes type 2) i en uke inntok en diett med normal makronæringsstoffsammensetning tilsatt fruktose (3,5 g/kg fettfri kroppsmasse) som totalt oversteg energibehovet med 35 %. Begge grupper fikk samme behandling, og det var dermed ingen kontrollgruppe på næringsinntaket. Fruktoseinntaket førte til både lipidakkumulering og insulinresistens i lever hos både forsøkspersonene med og uten foreldre med diabetes type 2. Stanhope *et al.* (2009) sammenliknet effekten av et fruktose- eller glukoseinntak som 25 % av totalt energibehov sammen med en *ad libitum* diett i 10 uker. Forsøkspersonene var i positiv energibalanse. Hos personene som inntok fruktose, men ikke hos dem som inntok glukose var følsomheten for insulin redusert. Fastende glukose- og insulinnivåer var også økt hos dem som inntok fruktose, sammenliknet med dem som inntok glukose. I en nylig overkrysningsstudie av Aeberli *et al.* (2013) ble 9 unge menn gitt fire ulike søte drikkevarer i tre uker: mediumfruktose (MF) som besto av 40 g fruktose/dag, høyfruktose (HF) som besto av 80 g fruktose/dag, høysukrose (HS) som besto av 80 g sukrose/dag og høyglukose (HG) som besto av 80 g glukose/dag. Det var ingen kontroll av næringsinntaket, men et estimat på totalinntak av fruktose og glukose er angitt i kapittel 7.2.2. Estimater viser at det totale sukkerinntaket var høyt i alle grupper. Insulinfølsomheten i lever var lavere etter inntak av HF enn etter inntak av HG. Derimot var det ingen forskjell i fastende insulin- eller glukosenivå mellom de to gruppene. Det var heller ingen signifikant forskjell i insulinfølsomhet mellom personene som hadde inntatt HG, sammenliknet med dem som hadde inntatt HS eller MF.

8.5 Teorier for hvordan fruktose kan gi insulinresistens

8.5.1 Fruktose og insulinresistens- et overblikk

Fruktose vil akutt verken gi høye eller ustabile blodglukoseverdier eller stimulere direkte til insulinutskillelse. Hvis fruktose kan føre til insulinresistens i høyere grad enn glukose, må dette altså være via andre mekanismer enn akutt effekt på blodglukose- og insulinnivåer.

I en nylig utgitt oversiktsartikkel i Cell (Samuel & Shulman 2012), peker forfatterne blant annet ut akkumulering av ektopiske lipider og responser fra det medfødte immunsystemet

som årsaker til insulinresistens. De fleste av teoriene om fruktose og insulinresistens er knyttet til nettopp dette, at fruktose gjennom DNL kan gi akkumulering av lipider i lever og sette i gang inflammatoriske responser. Lipidakkumulering i lever vil igjen, via direkte eller indirekte mekanismer, hemme insulinsignalet via inhibitorisk fosforylering av insulinreseptor eller signalmolekyler knyttet til denne.

8.5.2 Effekter via glukose

I dag vet man at et svært høyt inntak av glukose over lengre tid kan føre til diabetes type 2 (Giaccari *et al.* 2009). Når det gjelder utvikling av insulinresistens er det i litteraturen imidlertid mindre fokus på høyt inntak av glukose som årsak til insulinresistens enn andre teorier. På tross av lite fokus ser det ut til at høyt blodglukosenivå over lengre tid kan føre til insulinresistens (Kawahito *et al.* 2009; Rossetti *et al.* 1990). Inntak av glukose/stivelse gir åpenbart høyere blodglukoseverdier enn noen annen kostkomponent. Et høyt glukoseinntak i kombinasjon med liten grad av fysisk aktivitet vil over tid dermed kunne overbelaste reguleringsystemet og føre til insulinresistens. Fruktose konsumeres vanligvis sammen med glukose. Derfor kan det være glukosens virkning eller kombinasjonen av glukose og fruktose, som skaper insulinresistensen i forsøk der det ikke er inntatt ren fruktose. Da fruktose via glukoneogenese kan danne glukose, vil inntak av fruktose teoretisk sett også kunne gi insulinresistens ved å øke blodglukosenivået. Det vil imidlertid kreve et svært høyt fruktosekonsum for å skape et betydelig økt blodglukosenivå over tid. Denne teorien er derfor hovedsakelig av vitenskapelig interesse, og er praktisk sett mindre relevant.

8.5.3 Akkumulering av lipider i lever

En sentral teori for sammenhengen mellom fruktoseinntak og insulinresistens, er at fruktose gir akkumulering av ektopiske lipider som hemmer bestemte deler av insulinsignaliseringen. Med akkumulering av ektopiske lipider menes opphopning av lipider i cytoplasma på ikke-adipøse celler (Tappy & Le 2010). Fokus i denne oppgaven vil være akkumulering av lipider i lever, og hvordan dette kan ha effekt på insulinsignaliseringen. Akkumulering av diglyserider (DG) i lever står spesielt sentralt, fordi mekanismen for hvordan DG-akkumulering vil påvirke insulinsignaliseringen ser ut til å være best kartlagt (Stanhope & Havel 2008b). I denne oppgaven vil derfor DG-akkumulering i lever være hovedfokus. Andre lipidmetabolitter kan trolig også ha liknende effekter som dem som vil bli beskrevet for DG (Samuel & Shulman 2012).

Et høyt fruktoseinntak over tid kan føre til akkumulering av lipider i lever hos dyr. Trolig vil lipidakkumulering i lever også skje hos mennesker, dersom inntaket av fruktose er svært høyt

og kombineres med et høyt energiinntak. Lipidakkumuleringen skjer ved at lipider unngår pakking i VLDL og oksidasjon og isteden akkumuleres i hepatocytene. Dette er gjort rede for i kapittel 7.3, og vil ikke bli videre beskrevet her.

Fettsyrer dannet ved DNL kobles sammen med glyserol for å danne mono-, di-, og triglyserider. DG er en forløper for TG i denne syntesen. Intracellulær akkumulering av DG i leveren kan være en konsekvens av at synteseraten av DG overgår kapasiteten leveren har til å danne TG fra DG, samt overbelaster reaksjonsveier for nedbrytning (Samuel & Shulman 2012). En høyfruktosediett (66,8 % av energiinntaket fra fruktose) i fire uker ga en betydelig økning i DG-konsentrasjonen i rottelever (Nagai *et al.* 2009). Det ser ikke ut til å ha blitt vist i humanstudier at fruktose gir akkumulering av DG, men det antas at fruktose har en slik effekt.

DG kan virke som et signalmolekyl og kan aktivere medlemmer i protein kinase C (PKC) familien. PKC kinaser hører til en stor familie av serin/treonin kinaser. En av hovedkategoriene av PKCs kalles «novel» PKC (nPKC). Denne kinasen trenger DG for å bli aktivert (Samuel & Shulman 2012). Akkumulering av DG i lever vil dermed kunne aktivere nPKC. Aktivert nPKC vil kunne hemme insulinsignalet via inhibitorisk fosforylering av selve insulinreseptoren eller IRS (Bezerra *et al.* 2000; Corcoran *et al.* 2007; Dey *et al.* 2006). Slik inhibitorisk fosforylering skjer ved at nPKC serinfosforylerer insulinreseptoren eller IRS (Corcoran *et al.* 2007; Stanhope & Havel 2008b). Dette vil hemme tyrosinfosforyleringen (som er nødvendig for insulinsignalisering) både ved å nedsette reseptorens tyrosinkinaseaktivitet, og ved å rekruttere koblingsproteiner fra andre signalveier enn dem involvert i insulin-tyrosinsignaliseringsveien. Serinfosforylert insulinreseptor vil dermed ikke kunne aktivere signalmolekyler som er avgjørende for at insulinet skal utøve sin virkning (Shulman 2000). På denne måten blir insulinsignalet hemmet (Saltiel & Kahn 2001).

Resultater fra flere dyrestudier har støttet opp om denne teorien. Etter inntak av en høysukrosediett i en uke var det økt serinfosforylering av IRS1 hos rotter (Wei & Pagliassotti 2004). Bezerra *et al.* (2000) viste at inntak av en høyfruktosediett over fire uker hos rotter ga systemisk insulinresistens og redusert tyrosinfosforylering av insulinreseptor samt nedsatt IRS1-fosforylering i lever, sammenliknet med rotter som inntok en kontrolldiett. Rottene hadde fri tilgang på kontroll- eller fruktosediett og vann. Høyfruktosedietten besto av fruktose (62,4 %), soyabønneolje (0,05 %), kasein (22,3 %), natrium og kalium. Kontrolldietten besto derimot av maisstivelse (52,7 %), maisolje (0,35 %), kjøtt- og fiskemel (22 %), natrium og kalium. I fruktosegruppen var det, sammenliknet med kontrollgruppen, også betraktelig

reduisert kobling mellom IRS1 og PI3-kinase i både lever og muskel. Kobling mellom IRS1 og PI3-kinase er nødvendig for flere av virkningene til insulin. Fruktose kan gjennom en ukjent mekanisme aktivere peroksisomproliferator-aktivert reseptor gamma koaktivator 1- α og β (PGC1- α og PGC-1 β) (Samuel 2011). Dette er koaktivatorer for en rekke transkripsjonsfaktorer involvert i lipid- og glukosemetabolismen i leveren, for eksempel SREBP-1. Behandling med PGC-1 β antisense oligonukleotid (ASO) reduserte DG-innhold i lever med 60 %, og hindret både nPKC aktivering og utvikling av insulinresistens hos rotter (Nagai *et al.* 2009). Hos rotter fôret med en høysukrosediett (33 % sukrose og 33 % stivelse) fant man redusert insulinreseptoraktivering og redusert fosforylering av IRS1, sammenliknet med rotter som inntok samme mengde stivelse (66 %) (Eiffert *et al.* 1991). Samuel (2011) viste at det var redusert fosforylering av IRS1 og IRS2 hos personer med fettlever, noe som støtter opp om teorien om en kobling mellom lipidakkumulering og insulinresistens.

I et museforsøk ble det derimot ikke påvist at det er noen sammenheng mellom lipidakkumulering og insulinresistens. I forsøket fikk man mus til å uttrykke høye nivåer av enzymet som katalyserer siste del av triglyseridsyntesen. Dette ble gjort for å gi høye nivåer av TG og DG i muselever. Deretter studerte man glukosetoleranse, insulin- og glukosekonsentrasjon i blod, og det var ingen tegn til insulinresistens hos musene (Monetti *et al.* 2007). Dette viser at det ikke alltid vil utvikles insulinresistens ved akkumulering av DG. Det vil derfor være nødvendig med flere studier som både undersøker fettinnhold i lever og insulinresistens etter inntak av fruktose.

Det spekuleres i om en økt konsentrasjon av TG og frie fettsyrer i blod også kan føre til akkumulering av lipider i musklene. Man antar at akkumulering av lipider i skjelettmuskel kan virke på liknende måte som DG og dermed hemme insulinsignaliseringen (Stanhope & Havel 2008a). Dette i liten grad er støttet opp av eksperimentelle data, og vil derfor ikke bli beskrevet nærmere.

8.5.4 Metaflammasjon - en kobling mellom metabolisme og immunsystem

Metaflammasjon, også kalt den stille betennelsen, er en annen teori for hvordan et høyt inntak av fruktose kan føre til insulinresistens. Metaflammasjon defineres som en kronisk lavgradsbetennelse som en respons på overskudd av næringsstoffer og energi (Gregor & Hotamisligil 2011). Dette er en normal fysiologisk respons på mat, men ved inntak av energitett mat og hyppige måltider kan inflammasjonsnivået bli høyere, og den forbigående responsen kan endres til en kronisk tilstand (Amar *et al.* 2008; Deopurkar *et al.* 2010;

Laugerette *et al.* 2011). Metaflammasjon må ikke forveksles med en klassisk inflammasjon som karakteriseres av rødhet, varme, hevelse og smerte. Metaflammasjon settes i gang av signaler fra metabolske celler, og disse vil forstyrre den metabolske homeostasen. Når et vev blir eksponert for høy konsentrasjon av et næringsstoff, blir flere signaliseringsnettverk aktivert, og dette kan føre til inflammasjon (Gregor & Hotamisligil 2011). Det er altså ikke slik at et næringsstoff, som for eksempel fruktose, kun fører til aktivering av en molekyltype eller en bestemt reaksjonsvei (Gregor & Hotamisligil 2011).

Ved metaflammasjon skapes det et modifisert inflammasjonsfremmende miljø. Sammensetningen av immunceller endres ved økt uttrykk av inflammatoriske cytokiner og en gradvis immuncelleteilstrømning. Inflammatoriske mediatorer skilt ut av metabolske celler, rekrutterer leukocytter (hvite blodceller) til det stressede vevet. Dette kan påvirke insulinfølsomheten. Hovedsakelig skjer dette via serinfosforlyring av IRS, noe som vil hemme insulinsignaliseringen på samme måte som beskrevet tidligere (Odegaard & Chawla 2013). De intracellulære signalveiene og mekanismene som knytter fruktose til stressignalisering er ennå ikke kartlagt i detalj (Wei *et al.* 2007). Antageligvis kan fruktose påvirke nivået av flere inflammatoriske cytokiner.

Fettvev kan skille ut inflammatoriske cytokiner som kan hemme insulinsignaliseringen. Tumor nekrose faktor α (TNF α) er et inflammatorisk cytokin som øker i konsentrasjon ved overvekt og fedme, og økt nivå av TNF α kan bidra til utvikling av insulinresistens samt øke DNL og lipoproteinproduksjon (Gregor & Hotamisligil 2011; Hotamisligil *et al.* 1993). Fravær av TNF α har blitt vist å gi bedre insulinfølsomhet hos mus (Uysal *et al.* 1997). Qin *et al.* (2008) viste at infusjon av TNF α ga nedsatt tyrosinfosforlyring av insulinreseptoren og andre insulinsignaliseringsmolekyler i lever hos hamstere. Samtidig ble det målt en økt leverproduksjon av VLDL.

Hos dyr har det blitt vist at fruktose kan øke konsentrasjonen av TNF α i lever. Mus føret med fruktose (vann med 30 % fruktose) i 8 uker hadde en økt konsentrasjon av TNF α i levervev, sammenliknet med mus føret med rent vann (Spruss *et al.* 2009). På grunn av at kontrollgruppen kun fikk rent vann og ikke et annet sukker, er det vanskelig å si om dette er en fruktoseeffekt eller en effekt av energi- eller sukkerinntak generelt. Det samme har blitt observert i like forsøk med hamstere (Tsai *et al.* 2009) og mus (Haub *et al.* 2010). I et annet forsøk fikk mus fri tilgang på vann med 30 % fruktose over 8 uker, også her så man økt uttrykk av TNF α . Det var derimot ingen økning i TNF α hos musene som hadde fått fri tilgang

på vann med 30 % glukose (Bergheim *et al.* 2008). Dette kan tyde på at fruktose øker nivået av TNF α mer enn glukose.

Stressensoren c-Jun N-terminalkinase (JNK) er en serin/treoninkinase som aktiverer ulike transkripsjonsfaktorer. JNK kan bli aktivert av TNF α og av høye konsentrasjoner av frie fettsyrer (Rutledge & Adeli 2007). Det har det blitt vist at fruktose kan aktivere JNK hos dyr (Kelley *et al.* 2004). Hos rotter aktiverer fruktose JNK ved å aktivere transkripsjonen til mitogenaktivert protein-kinase-kinase 7 (MKK7), en aktivator av JNK (Wei *et al.* 2005). Aktivert JNK kan serinfosforylere IRS1 i lever, noe som vil hemme insulinsignaliseringen slik som beskrevet tidligere (Gregor & Hotamisligil 2011; Samuel & Shulman 2012). I en studie der rottehepatocytter ble eksponert for fruktose i fem timer, ble det målt økt JNK-aktivitet sammen med økt serinfosforyling av IRS1, og redusert tyrosinfosforyling av IRS1 i rottehepatocytene. Rottene hadde blitt føret med en diett med 50 % stivelse i en uke før forsøket (Wei *et al.* 2005). Wei og Pagliassotti (2004) gjennomførte en studie der rotter ble føret med en høysukrosediett (68 % av energien fra sukrose) eller høystivelsesdiett (68 % av energien fra stivelse). Etter en uke hadde rottene som inntok høysukrosedietten utviklet insulinresistens, og de hadde økt JNK-aktivitet i leveren sammenliknet med kontrollrottene som inntok høystivelsesdietten. Normalisering av JNK-konsentrasjonen i isolerte hepatocytter fra disse rottene forbedret insulinstimulert tyrosinfosforyling av insulinreseptor og IRS1.

Inflammatoriske kinaser som JNK hemmer ikke bare insulinsignaliseringen gjennom fosforyling av signaliseringsmolekyler, men også ved å regulere transkripsjonsprogrammer ved hjelp av ulike transkripsjonsfaktorer (Gregor & Hotamisligil 2011). Nukleær-faktor kappa B (NF-kB) er en slik transkripsjonsfaktor. Denne kan gå inn i cellekjernen og aktivere gener som koder for inflammasjonsfremmende lokaltvirkende cytokiner som TNF α og interleukin-6 (IL-6). Aktivering av NF-kB ser ut til å være helt nødvendig for TNF α -produksjon (Bergheim *et al.* 2008). NF-kB finnes i cytosol bundet til inhibitorisk kappa B protein (I κ B). For at NF-kB skal bli aktiv må enzymet I κ B-kinase fosforylere I κ B. Dette markerer I κ B for degradering. Mekanismen for denne aktiveringen er ikke nøyaktig kartlagt, men man tror at økt innhold av lipider i leveren på ulike måter vil føre til aktivering av I κ B-kinase og dermed aktivering av NF-kB (Rutledge & Adeli 2007). I lever er aktivering av NF-kB en viktig del av inflammasjonsindusert insulinresistens (Gregor & Hotamisligil 2011). Roglans *et al.* (2007) ga rotter fruktose eller glukose (10 % i drikkevannet) sammen med en standard *ad libitum* diett i to uker. Rottene som fikk fruktose, men ikke dem som fikk glukose, hadde økt aktivitet av NF-kB i lever.

8.5.5 Oksidativt stress

Oksidativt stress skjer når vev eller organer blir påført oksidativ skade forårsaket av reaktive oksygenforbindelser (Tran *et al.* 2009). I flere studier er det vist at fruktose kan forårsake oksidativt stress hos rotter. Delbosc *et al.* (2005) viste at rotter som i en uke fikk fri tilgang på en diett med svært store mengder fruktose (60 % av energiinnholdet i dietten), hadde økt nivå både av reaktive oksygenforbindelser og markører for oksidativt stress, sammenliknet med rotter som kun inntok den samme dietten uten fruktose. Diettsammensetningen er ikke oppgitt. Nyby *et al.* (2007) viste at fôring av rotter i 8 uker med en høyfruktosediett (60 % fruktose) førte til mer oksidativt stress enn ved inntak av en standard kontrolldiett (energifordeling: 58 % karbohydrat, 13 % fett og 29 % protein). Oksidativt stress og inflammasjon aktiverer flere av de samme reaksjonsveiene som kan bidra til insulinresistens, for eksempel vil begge kunne aktivere JNK og NF-kB. (Dekker *et al.* 2010). Song *et al.* (2005) viste at antioksidanten N-acetylcysteine beskyttet mot utvikling av insulinresistens, og reduserte mengden reaktive oksygenforbindelser hos rotter fôret med fruktose som 60 % av næringsinntaket i 12 uker. Faure *et al.* (1997) gjennomførte en studie der rotter inntok en høyfruktosediett (34 g fruktose, 16 g glukose og 8 g stivelse per 100 g fôr) med eller uten vitamin E-tilskudd eller en kontrolldiett (38 g glukose og 20 g stivelse per 100 g fôr). Rottene som inntok høyfruktosedietten utviklet insulinresistens. Insulinfølsomhet ble forbedret hos rottene som inntok vitamin E sammen med høyfruktosedietten. Dette kan tyde på at oksidativt stress spiller en rolle i fruktoseindusert insulinresistens hos rotter. Alle karbohydrater kan forårsake dannelse av reaktive oksygenforbindelser på grunn av sin frie aldehyd- eller ketongruppe. Dette er altså ikke en unik egenskap for fruktose (Lustig 2010). For å kunne evaluere om fruktose i høyere grad enn glukose kan føre til insulinresistens via oksidativt stress, må det gjennomføres studier der oksidativt stress sammenliknes etter inntak av fruktose og glukose.

8.6 Oppsummering

Etter inntak av fruktose har man jevnere og lavere glukose- og dermed insulinverdier i blod enn etter inntak av samme mengde glukose. Disse egenskapene bidrar til opprettholdelsen av blodglukosehomeostasen.

Det ser ut til at et høyt inntak av fruktose kan gi insulinresistens hos dyr. Det er imidlertid for få studier på mennesker, og for sprikende resultater i de gjennomførte studiene, til å kunne si at det er en sammenheng mellom inntak av fruktose og insulinresistens hos mennesker.

Årsaken til sprikende resultater kan være bruk av ulike sukkerdoser og bakgrunnsdietter, ulik

studievarighet og heterogenitet blant forsøkspersonene. Lipidakkumulering, metaflammasjon og oksidativt stress er, via inhibitorisk fosforylering av insulinreseptor eller signalmolekyler involvert i insulinsignalisering, mulige mekanismer for fruktoseindusert insulinresistens.

9. Fruktose og fedme

9.1 Appetittregulering

Det er i hovedsak mengden inntatt nettoenergi som er vår tids store utfordring. For fruktosens effekter i kroppen er både energibalanse og mengde inntatt fruktose avgjørende. En rekke hormoner og kjemiske signaler virker sammen i et komplekst nettverk for å regulere energiinntaket vårt. Selv om vi i dag vet mye om hvordan appetitten reguleres, er det trolig mange mekanismer som ennå ikke er kartlagt. Appetittreguleringssystemet deles gjerne inn i en kortsiktig og en langsiktig regulering. I den kortsiktige reguleringen spiller glukosenivå og signaler fra mage-tarmkanalen viktige roller. Disse signalene gjør at vi føler oss mette og bestemmer hvor lang tid det går før vi blir sultne igjen (Woods 2005). I tillegg har vi hormoner som står for en mer langsiktig regulering av energihomeostasen. Utskillelsen av disse hormonene er gjerne proporsjonal med mengden fett i kroppen. På norsk brukes begrepet metthet om både signalene som skal avslutte et pågående måltid, og om signalene som skal forlenge tiden til sultfølelsen gjenoppstår. På engelsk kalles dette henholdsvis satiation og satiety (Woods 2005). Appetittreguleringssystemet er svært komplekst, og ulike signaler virker i samspill på flere måter enn det vi er klar over i dag. Derfor bør man ikke, ut fra næringsstoffers enkeltvirkninger på komponenter i systemet, konkludere bastant med at de har en gitt virkning på appetitten.

Fruktose påvirker appetitten via flere mekanismer. Inntak av fruktose over en viss terskelmengde kan føre til malabsorpsjon, når fruktosen inntas uten glukose, galaktose eller bestemte aminosyrer. Ved malabsorpsjon vil en del av fruktosen føres til tykktarmen der den fermenteres (dette er beskrevet i kapittel 5.2). Under fermentering produseres det kortkjedede fettsyrer. Nyere forskning antyder at disse fettsyrene spiller en rolle i appetittregulering og energihomeostase, og at dette er en mekanisme som bidrar til økt metthetsfølelse (Darzi *et al.* 2011). Malabsorpsjon kan være en viktig konfunderende faktor i studier der fruktose har blitt gitt uten annen mat, og dette vil bli drøftet videre i diskusjonen. Fruktosekonsentrasjonen i blod er som tidligere beskrevet lav. På grunn av dette, samt manglende transportører for fruktose vil ikke fruktose kunne krysse blod-hjernebarrieren og dermed ikke kunne påvirke

nevroner innenfor barrieren direkte (Havel 2005). Derimot vil fruktose kunne påvirke konsentrasjonen av flere av hormonene involvert i appetittregulering.

9.1.1 Insulin og leptin

Høye blodkonsentrasjoner av både insulin og leptin signaliserer metthet i forbindelse med et næringsinntak, slik at inntaket begrenses. Et redusert nivå av disse hormonene vil dermed kunne bidra til økt energiinntak (Elliott *et al.* 2002). Etter inntak av fruktose har man lavere nivåer av både insulin og leptin enn etter et glukoseinntak, når disse inntas under like betingelser (Havel 2005). Både insulin og leptin har evne til å krysse blod-hjernebarrieren, og de virker på ulike områder i hjernen knyttet til regulering av energiinntak. Særlig er virkningene disse hormonene har på hypothalamus sentrale i energihomeostase (Dekker *et al.* 2010). Et høyt inntak av næringsstoffer som stimulerer utskillelse av insulin og/eller leptin over lengre tid kan føre til resistensutvikling. Dette er vist hos rotter (Wang *et al.* 2001). Ved insulin- og leptinresistens har man nedsatt følsomhet for disse hormonene. Da må en høyere hormorkonsentrasjon til for å oppnå samme fysiologiske effekt som hos dem med normal insulin- og leptinvirkning. Mange mennesker med overvekt eller fedme utvikler insulin- og/eller leptinresistens (Considine *et al.* 1996; Kahn & Flier 2000).

Som beskrevet i kapittel 8.1.1 stimulerer ikke fruktose direkte til insulinutskillelse, og inntak av fruktose gir akutt lavere glukosenivåer i blod enn ved inntak av glukose. Anderson *et al.* (2002) viste at jo større den glykemiske responsen var etter matinntak, jo større reduksjon var det i matinntak etter 60 minutter hos mennesker. Dette er i tråd med glukostatreguleringen, der økning i blodglukosenivå signaliserer metthet og vil redusere matinntak. Teff *et al.* (2004) utførte en overkrysningsstudie der kvinner i 24 timer inntok en fruktose- eller glukosedrikk (som 30 % av totalt energiinntak) sammen med en diett med normal makronæringsstoffsammensetning. Etter inntak av fruktose var insulinnivået i blod ca. 65 % lavere enn etter inntak av glukose. På grunn av lavere insulinnivå i blod etter inntak, ser det ut til at fruktose i mindre grad enn glukose bidrar til metthet i forbindelse med et måltid (satiation). Derimot vil trolig fruktose i høyere grad enn glukose bidra til lengre varighet av metthetsfølelsen (satiety) etter et måltid. Mat med høy GI gir høyere blodglukosenivå, høyere insulinnivå og dermed et større fall i blodglukosenivået etter et måltid, noe som vil utløse sult. Særlig vil fall i blodglukosenivå utløse sult dersom det skilles ut så mye insulin at blodglukosenivået faller under fastende nivå (Anderson & Woodend 2003). Fruktoseinntak vil gi et lavere og jevnere blodglukosenivå, og dermed et mindre fall i blodglukosenivået etter inntak, enn man får ved inntak av glukose. Derfor kan inntak av fruktose bidra til å bevare

metthetsfølelsen lengre etter et måltid enn etter inntak av glukose. Hvis derimot fruktose kan føre til insulinresistens vil langtidseffekten av å innta fruktose kunne være økte insulinnivåer i blod. Insulin vil da muligens i større grad kunne bidra til å signalisere metthet ved et måltid.

Et nøkkelhormon i energihomeostasen er leptin. Hormonet skilles primært ut av fettvev, men også fra sekretoriske celler i mage-tarmkanalen. Leptin skilt ut fra mage-tarmkanalen er involvert i korttidsregulering av energiinntaket, mens leptin skilt ut av fettvev er involvert i en mer langsiktig regulering av energihomeostasen (Cammisotto & Bendayan 2007). Man har observert at defekter i produksjonen av leptin eller leptinreseptor kan føre til overspising og fedme hos mennesker (Clement *et al.* 1998; Montague *et al.* 1997). Det har også blitt vist at selv en liten nedgang i leptinkonsentrasjonen i blod er assosiert med økt kroppsvekt hos mennesker (Teff *et al.* 2004). Både hos dyr og mennesker med mutasjon i genet for leptin er ekstremfedme dokumentert (Morris & Rui 2009). Dette illustrerer hvor viktig rolle leptin spiller i energihomeostasen.

Leptinutskillelsen reguleres både av mengden inntatt energi og mengden energi lagret i fettvev. Leptin blir skilt ut i en mengde proporsjonalt med mengden fett lagret i kroppen (Bluher & Mantzoros 2009). Insulin er også en viktig regulator for leptinproduksjonen i adipocytene, og insulin stimulerer her leptinutskillelse (Saad *et al.* 1998). Infusjon av insulin øker leptinkonsentrasjonen i blod, og i gnagere med mangel på insulin har man observert lave leptinkonsentrasjoner (Havel 2000; Sivitz *et al.* 1998). I flere studier antydes det at måten insulin stimulerer leptinproduksjonen på er via aktivert glukosemetabolisme og glukosetransport (Mueller *et al.* 1998). Fruktoseinntak gir akutt lavere insulin- og glukoseverdier i blod enn man vil få ved inntak av samme mengde glukose. Dette gir mindre insulinmediert glukosemetabolisme i fettvev, og dermed også mindre leptinutskillelse (Teff *et al.* 2004).

Det ser ut til at inntak av fruktose gir lavere leptinnivå i blod enn glukose (Rizkalla 2010). Teff *et al.* (2009) utførte et forsøk med overvektige personer som inntok en fruktose- eller glukosedrikk (30 % av totalt energiinntak) sammen med et måltid. Inntak av fruktose førte til lavere leptinutskillelse enn inntak av samme mengde glukose. I en studie med 12 normalvektige kvinner ga man i tillegg til en kost med normal makronæringsstoffsammensetning en fruktose- eller glukosedrikk (30 % av total energi). Deretter tok man blodprøver med jevne mellomrom i 24 timer. Både insulin- og leptinnivået i blod var lavere i gruppen som hadde fått fruktosedrikken enn i gruppen som hadde fått

glukosedrikken (Teff *et al.* 2004). Stanhope *et al.* (2008) studerte arealet under kurven for 24-timers leptinnivå i blod etter inntak av fruktose eller glukose som 25 % av totalt energiinntak sammen med en energibalansert diett. Inntak av fruktose ga et betydelig mindre areal under leptinkurven enn inntak av glukose. I en nylig studie av Page *et al.* (2013) var det derimot ingen forskjell i leptinnivå hos personer som hadde inntatt en glukose- eller fruktosedrikk (75 g glukose eller fruktose). Dette kan ha sammenheng med at målingen ble foretatt kort tid etter inntaket. Etter inntak av glukose pleier leptinnivået først å endre seg etter 4-6 timer.

Selv om leptinnivået øker mindre etter et fruktoseinntak enn etter inntak av glukose, har det blitt vist at et kronisk høyt fruktoseinntak hos friske mennesker muligens kan gi økt fastende leptinkonsentrasjon i blod (Le *et al.* 2006). Dette er imidlertid ikke unikt for fruktose, og andre sukkerer vil også kunne gi økt fastende leptinkonsentrasjon i blod (Lindqvist *et al.* 2008). Økt fastende leptinkonsentrasjon i blod etter fruktoseinntak kan henge sammen med at fruktose kan gi økt lipidinnhold i lever, og at det kan utvikles leptinresistens (Dekker *et al.* 2010). Le *et al.* (2006) viste at fastende leptinnivå økte hos friske forsøkspersoner som inntok av en høyfruktosediett (1,5 g fruktose per kg kroppsvekt) i fire uker. Det ble imidlertid ikke vist at fruktose kan gi lipidakkumulering i lever. Forsøkspersonene var i positiv energibalanse, og det var ingen kontrollgruppe. I en annen studie fikk rotter en *ad libitum* diett med 60 % av energien fra fruktose eller stivelse i 6 måneder. Begge grupper fikk etter dette en to ukers høyfettdiett. Rottene som hadde inntatt fruktose, men ikke dem som inntok stivelse, utviklet leptinresistens (nedsatt følsomhet for leptin) (Shapiro *et al.* 2008).

Det er altså forskjell på den akutte effekten og langtidseffekten av et høyt fruktoseinntak på leptinutskillelsen. Den akutte effekten av fruktose i forbindelse med et måltid ser ut til å være lavere leptinnivå i blod enn ved inntak av glukose. Langtidseffekten av et høyt fruktoseinntak kan derimot være økt fastende leptinnivå, men denne effekten er ikke unik for fruktose (Dekker *et al.* 2010).

9.1.2 GLP-1 og GIP

Glukagonliknende peptid-1 (GLP-1) og gastrisk inhibitorisk polypeptid/glukoseavhengig insulinotrop polypeptid (GIP) er hormoner som skilles ut i tarmen i forbindelse med matinntak. Begge hormonene stimulerer insulinutskillelse, og de gjør dette ved å binde seg til spesifikke reseptorer i bukspyttkjertelens β -celler (Yabe & Seino 2011). GLP-1 skilles ut fra L-celler i tynntarmen og hemmer tømning av magesekken samt reduserer appetitten (Beglinger & Degen 2006; Stanley *et al.* 2005). Det har blitt vist at både fruktose og glukose

stimulerer GLP-1 utskillelse (Kong *et al.* 1999). I en nylig studie ble det imidlertid vist at fruktose ga en mindre økning i GLP-1-nivået i blod enn glukose (Page *et al.* 2013). GIP skilles ut fra K-celler i tyntarmen. Tidligere trodde man GIPs viktigste roller var å hemme utskillelsen av magesyre og hemme tømning av magesekken. Senere viste det seg at disse effektene er mindre viktige, og i dag står effekten hormonet har på insulin som den mest sentrale (Ballinger 2003). Fruktose stimulerer, til forskjell fra glukose, ikke utskillelsen av GIP (Tran *et al.* 2009; Vozzo *et al.* 2002).

9.1.3 Ghrelin

Ghrelin er et sultstimulerende hormon som produseres i magesekken og i øvre del av tyntarmen. Plasmakonsentrasjonen av ghrelin øker før, og reduseres etter et måltid. Hormonet skal stimulere matinntak. Infusjon av ghrelin i dyr og mennesker har vist å øke måltidsstørrelsen utover det normale (Woods 2005). English *et al.* (2002) målte ghrelinkonsentrasjonen i blod etter et måltid på ulike forsøkspersoner.

Ghrelinkonsentrasjonen hos forsøkspersoner med fedme var lavere enn hos normalvektige forsøkspersoner. I en studie av Teff *et al.* (2004) ble tre måltider inntatt sammen med en glukose- eller fruktosedrikk (30 % av totalt energiinntak). Hos forsøkspersonene som hadde inntatt glukosedrikken sank ghrelinkonsentrasjonen med ca. 35 % etter hvert av måltidene. Denne reduksjonen var betydelig mindre hos dem som inntok fruktosedrikken sammen med måltidene. Insulin og glukose vil normalt hemme ghrelinutskillelsen, men da konsentrasjonen av både insulin og glukose i blod er lavere etter fruktoseinntak enn etter glukoseinntak, vil denne hemmingen svekkes (Broglia *et al.* 2004). I tillegg ser det ut til at fruktose i seg selv har en svekket evne til å hemme ghrelinutskillelsen. Høye ghrelinnivåer ved langtidsinntak av fruktose kan muligens bidra til redusert metthetsfølelse og dermed økt matinntak (Teff *et al.* 2004).

9.1.4 Malonyl-CoA i hypotalamus

Malonyl-CoA, som inngår i DNL, virker i hypotalamus som en indikator på energistatus (Lane *et al.* 2008). Malonyl-CoA påvirker både matinntak og energiforbruk ved å være mellomprodukt i reaksjonsveiene involvert i energihomeostase (Wolfgang *et al.* 2007). Etter injisering av glukose og fruktose i rottehjerne, har man funnet ut at disse monosakkaridene har ulike effekter på nivået av malonyl-CoA. Følgende teori brukes som argument for at fruktose senker appetitten mindre enn glukose: Metabolismen av glukose i hypotalamus vil generere ATP, noe som fører til en reduksjon i AMP-nivået. Dette gir redusert aktivitet i enzymet AMP-kinase. Redusert AMP-kinase-aktivitet gjør at substratet for dette enzymet,

acetyl-CoA karboksylase, får økt katalytisk aktivitet og katalyserer dannelsen av malonyl-CoA. Økt nivå av malonyl-CoA i hypotalamus vil sende et appetittsenkende signal til populasjoner av nevroner i hypotalamus som er involvert i sult- og metthetssignalisering. Fruktose vil derimot ikke føre til at det samme signalet sendes. Fruktose unngår hovedkontrollpunktet i glykolysen, og vil dermed redusere nivået av ATP og øke nivået av AMP. Derfor vil ikke fruktose føre til at appetitten reduseres via malonyl-CoA (Lane & Cha 2009). I enkelte artikler (Cha *et al.* 2008; Lane & Cha 2009) fremheves dette som en egenskap som gjør at fruktose har lav mettende effekt. Fruktose og glukose i den systemiske sirkulasjonen vil imidlertid trolig ikke ha samme effekt som når de injiseres direkte i hjernen. Som tidligere beskrevet, er konsentrasjonen av fruktose i blodet lav. Det er usannsynlig at inntak av fruktose vil øke fruktosekonsentrasjonen i cerebrospinalvæsken, og at fruktosenivået her skal overskride normale fysiologiske grenseverdier (Rizkalla 2010). Injisering av disse stoffene i rottehjerne forteller dermed ikke noe direkte om hvordan fruktose og glukose som inntas påvirker appetitten under normale forhold. Allikevel demonstrerer dette at det er en tydelig forskjell mellom glukose og fruktose, og at glukose under gitte betingelser har en mettende effekt fruktose ikke har.

9.1.5 Studier av fruktose og appetitt

Som beskrevet vil fruktose i mindre grad enn glukose øke blodverdiene av insulin, leptin, GIP og GLP-1 og i mindre grad senke nivået av ghrelin. Disse hormonelle effektene kan tyde på at fruktose reduserer appetitten mindre enn glukose. I en nylig studie ble det tatt magnetisk resonans (MR)-bilder av hjernene til forsøkspersoner etter inntak av en fruktose- eller glukosedrikk (75 g). Glukose, men ikke fruktose, reduserte aktiviteten (regional cerebral blodstrømning) i hypotalamus i deler involvert i energiregulerings- og belønningssystemer, noe som trolig er en indikasjon på metthet (Page *et al.* 2013). Resultatene fra denne studien illustrerer en mulig forskjell mellom fruktose og glukose når det gjelder effekter på hjernen. Ut i fra denne studien kan det se ut til at fruktose metter mindre enn glukose.

På tross av dette, finnes det flere studier der det enten vises at fruktose reduserer appetitten mer enn glukose, eller at det ikke er noen forskjell mellom glukoses og fruktoses effekt på appetitt. Rodin *et al.* (1988) viste at inntak av 50 g fruktose (som eneste karbohydrat) i form av pudding eller i løsning to timer og 25 minutter før måltid, reduserte energiinntaket sammenliknet med inntak av 50 g glukose. Rodin (1990) viste også at fruktose reduserte appetitten mer enn glukose 38 minutter etter inntak. I en studie av Rayner *et al.* (2000) ble like mengder fruktose eller glukose sprøytet inn i duodenum i 90 minutter før matinntak hos

rotter. Rottene som hadde fått innsprøytet fruktose inntok mindre energi enn dem som hadde fått innsprøytet glukose. Derimot finnes det også studier der det ikke har blitt påvist at glukose og fruktose har forskjellig mettende effekt (Warwick & Weingarten 1994). Spitzer og Rodin (1987) viste at det ikke var noen forskjell i mettende effekt mellom glukose og fruktose når 50 g av fruktose/glukose ble gitt to timer og 15 minutter før en servering. Rodin (1991) undersøkte også om det var forskjell i mettende effekt mellom fruktose, glukose og en blanding av disse. Forsøkspersonene fikk 50 g fruktose eller glukose eller en blanding av 50 g fruktose og 15 g stivelse. To timer og 15 minutter etter inntaket fikk forsøkspersonene fri tilgang på mat, og energiinntaket ble målt. Fruktoseinntaket førte til et lavere energiinntak enn ved inntak av glukose. Inntak av fruktose sammen med 15 g stivelse ga derimot ingen signifikant reduksjon i energiinntaket. Resultatene fra denne studien kan dermed tyde på at fruktose har en større appetittsenkende effekt når det inntas alene enn ved inntak sammen med glukose. Denne effekten kan ha sammenheng med at tynntarmen har begrenset absorpsjonskapasitet for ren fruktose. Inntak av 50 g ren fruktose vil hos de fleste føre til at en del av fruktosen ikke absorberes. Dette kan i seg selv gi ubehag som kan redusere appetitten. Ufordøyd fruktose vil også via bakteriell fermentering danne fettsyrer som vil kunne ha en appetittsenkende effekt. Fruktose absorberes saktere enn glukose, og det foreslås også at fruktose derfor kan reagere med reseptorer i tynntarm som sender appetittsenkende signaler (Anderson & Woodend 2003). Disse effektene vil bli mindre når fruktose inntas med glukose, fordi absorpsjonskapasiteten for fruktose da økes.

9.2 Totalt energiforbruk

Ett gram fruktose gir 16 kJ (3,75 kcal) omsettelig energi (FAO 2003). Omsettelig energi kan videre brukes til å regne ut nettoenergi, energien som er tilgjengelig for bruk til ulike funksjoner. Dette gjøres ved å subtrahere energiforbruket til fordøyelse og omsetning av fruktose fra den omsettelige energien (Mc Donald *et al.* 2011). Fruktose har en nettoenergi på 15 kJ (3,6 kcal) per gram (FAO 2003). I denne referansen ble nettoenergien beregnet som fruktosens maksimale potensiale til å generere ATP, altså energien som blir tilgjengelig for bruk i kroppen gitt at all fruktosen forbrennes direkte. I praksis vil dette sjelden skje. Som tidligere beskrevet er absorpsjonskapasiteten for fruktose begrenset. Det ser ut til å være individuelt hvilken mengde fruktose man kan innta før kapasiteten er mettet. Ved inntak over denne terskelmengden vil fruktosen ufullstendig absorberes, noe som igjen vil gi en lavere nettoenergi. Inntak av næringsstoffer fører til økt energiforbruk, og dette kalles måltidsindusert termogenese (Tappy *et al.* 1986). Jo større den termogene effekten er jo

mindre energi blir tilgjengelig for kroppen. Fruktose har en større termogen effekt enn glukose, dette vil beskrives i neste avsnitt. Ved malabsorpsjon vil uabsorbert fruktose føres til tykktarmen, der den fermenteres. Fermentering i tykktarm og energi til omsetning av korte fettsyrer dannet ved fermentering, vil bidra til den termogene effekten (Livesey 2002). I tillegg vil en varierende andel, avhengig av ernærings- og endokrin status, av inntatt fruktose ikke bli direkte forbrent, men gå inn i andre reaksjonsveier som glukoneogenese og DNL. Både glukoneogenese og DNL er energikrevende prosesser. Disse bidrar også til den termogene effekten av fruktose. Passasje av fruktose gjennom disse reaksjonsveiene vil redusere mengden energi fra fruktose som er tilgjengelig for kroppen. Derfor vil fruktose i de fleste situasjoner ha en nettoenergi lavere enn 3,6 kcal per gram. Hvor mye lavere vil være avhengig av mengden fruktose absorbert, mengden fruktose fermentert og hvilke reaksjonsveier karbonatomene fra fruktose vil gå inn i.

I flere humanstudier er det vist at fruktose har en større termogen effekt, og dermed gir større energiforbruk enn glukose. I en studie ble det vist at inntak av 75 g fruktose ga betydelig større økning i energiforbruk enn etter inntak av samme mengde glukose hos unge forsøkspersoner (Simonson *et al.* 1988). Schwarz *et al.* (1992) viste også at fruktose har en større termogen effekt enn glukose, og at dette hovedsakelig skyldes økt glukoseproduksjon i lever. I en annen studie brukte man indirekte kalorimetri på 17 friske forsøkspersoner, for å sammenlikne termogenese fire timer etter inntak av 75 g fruktose eller glukose. Fruktose ga en større økning i energiforbruk enn glukose (Tappy *et al.* 1986). I en overkrysningsstudie av Blaak og Saris (1996) inntok 10 forsøkspersoner 75 g fruktose, glukose, stivelse eller sukrose etter 12 timers faste. Oksygenforbruk og karbondioksidproduksjon ble målt 6 timer etter inntaket. Alle forsøkspersonene fikk hver av de fire karbohydratene med en ukes mellomrom. Det var ingen forskjell i energiforbruk etter inntak av fruktose og sukrose, men energiforbruket var høyere etter inntak av sukrose enn etter inntak av stivelse og glukose. Det var også en tendens (nær signifikant) til at fruktoseinntaket ga høyere energiforbruk enn glukoseinntaket. Schwarz *et al.* (1989) utførte en studie på 20 personer der energiforbruket ble målt ved hjelp av indirekte kalorimetri 30 minutter før og 6 timer etter inntak av et måltid. Måltidet besto av 20 % protein, 33 % fett og 47 % karbohydrat som 75 g fruktose eller glukose. Måltidsindusert termogenese var betydelig større hos dem som inntok fruktose sammenliknet med dem som inntok glukose. Det kan altså se ut til at fruktose som eneste karbohydrat i et måltid, vil gi en større økning i termogenese enn når glukose inntas som eneste karbohydrat i det samme måltidet.

Derimot er det flere studier der man ikke har klart å finne noen forskjell i energiforbruk etter inntak av fruktose sammenliknet med inntak av glukose (McDevitt *et al.* 2000; Storlien *et al.* 1988; Thorburn *et al.* 1989b).

9.3 Fedme

De siste 30 årene har det vært en økning i fruktoseinntak i USA på ca. 25 %, en økning som sammenfaller med økningen i prevalensen av fedme (Crescenzo *et al.* 2012). Det finnes mange faktorer som kan bidra til fedme. På grunn av den parallelle økningen i fruktoseinntak og fedmeprevalens, har fokus på fruktose som en årsak til fedme økt. Det er imidlertid svært lite dokumentasjon som viser en sammenheng mellom fruktoseinntak og fedme.

Det er derimot vist i flere dyrestudier at det ikke er noen sammenheng mellom fruktoseinntak og fedme. I en studie på rotter av Blakely *et al.* (1981) ble langtidseffekten av et moderat fruktoseinntak undersøkt. Rottene fikk fri tilgang til en diett med enten 39 % av energien fra stivelse og 15 % av energien fra fruktose eller 54 % av energien fra stivelse. Etter 15 måneder var det ingen signifikant forskjell i kroppsvekt mellom de to gruppene. I en annen studie hadde mus tilgang på en vannløsning med 30 % glukose eller fruktose i 8 uker. Mus som hadde tilgang på glukose hadde det største energiinntaket og den største økningen i kroppsvekt (Bergheim *et al.* 2008). Stanhope og Havel (2008a) gjorde en studie på rhesusaper, der det ble det undersøkt om inntak av en fruktosesøtet drikk (100 g fruktose/dag) i 12 måneder, kunne gi større vektøkning enn inntak av en glukosesøtet drikk (100 g glukose/dag) over like lang tid. Drikkene ble inntatt sammen med en *ad libitum* diett med normal makronæringsstoffsammensetning. I forsøket ga fruktose en større vektøkning etter både tre og 6 måneder, men etter 12 måneder var kroppsvekten lik i glukose- og fruktosegruppen.

I flere humanstudier er det heller ikke vist noen sammenheng mellom fruktoseinntak og fedme. Stanhope *et al.* (2009) undersøkte effekten av å innta av en drikk med glukose eller fruktose som 25 % av totalt energibehov i 10 uker på personer med overvekt eller fedme. Forsøkspersonene inntok fruktose- eller glukosedrikken sammen med en *ad libitum* diett med normal makronæringsstoffsammensetning. Etter 10 uker var det ingen forskjell i kroppsvekt mellom de to gruppene. Raben *et al.* (1997) utførte en studie på friske kvinner og kvinner med tidligere fedme. Kvinnene fikk en høysukrose-, høystivelse- eller høyfetttdiett *ad libitum* i 14 dager. I både høysukrose- og høystivelsesdiettene utgjorde karbohydratene 59 % av total energi. I høyfetttdietten utgjorde fett 45-50 % av energien. Det gjennomsnittlige energiinntaket

var 13 % og 12 % lavere hos kvinnene som gikk på høystivelsesdietten sammenliknet med kvinnene på henholdsvis høysukrose- og høyfettdiettene. Hos kvinnene på høystivelsesdietten ble kroppsvekt og fettprosent betydelig redusert, mens den var uforandret i de to andre gruppene. Etter to ukers inntak av høysukrosedietten var 24-timers energiforbruk betydelig økt sammenliknet med inntak av to andre diettene.

I en metaanalyse fra 2008 konkluderes det med at inntak av mindre enn 100 g fruktose per dag ikke gir økt kroppsvekt hos voksne, sammenliknet med inntak av andre typer sukker eller stivelse (Livesey & Taylor 2008). I en nylig metaanalyse valgte Sievenpiper *et al.* (2012) ut 41 studier knyttet til fruktose og kroppsvekt i kontrollerte fôringsforsøk. Det daglige fruktoseinntaket varierte i disse studiene fra 100-250 g/dag. Trettien av studiene som ble inkludert sammenliknet fruktose med energiekvivalente mengder stivelse, sukrose, glukose eller galaktose. Generelt var studiene små (under 15 forsøksobjekter), og varigheten var under 12 uker. I analysen var konklusjonen at fruktose ikke ser ut til å gi vektøkning sammenliknet med andre sukkere, når disse utgjør lik energiandel av dietten. Videre konkluderer forfatterne med at høye doser av fruktose (100- 250 g/dag) som gis som et energioverskudd vil øke kroppsvekten moderat, noe som trolig skyldes ekstra energi og ikke fruktose i seg selv.

9.4 Oppsummering

Fruktoses effekt på appetitt er uklar. Det er tydelig at fruktose har andre effekter enn glukose på flere av hormonene involvert i appetittregulering og trolig også andre effekter på hjernen. Disse forskjellene kan teoretisk sett bidra til mindre metthetsfølelse etter inntak av fruktose enn etter inntak av glukose. Dog viser flere studier at fruktose har en større mettende effekt enn glukose, når fruktose inntas alene i forkant av et måltid.

Fruktose har en større termogen effekt enn glukose, noe som skyldes at karbonatomene fra fruktose i høyere grad enn karbonatomene fra glukose går inn i DNL og glukoneogenese i lever. Fermentering av uabsorbert fruktose vil også bidra til den termogene effekten. Med mindre fruktose kan ha en appetittøkende effekt ser det ikke ut til at fruktose bidrar til utvikling av fedme mer enn andre sukkere.

10. Diskusjon

10.1 Fruktoses metabolske endeprodukter

Som litteraturgjennomgangen i de forrige kapitlene viser, er det betydelige forskjeller mellom glukoses og fruktoses metabolisme. Fruktose vil i høyere grad enn glukose kunne bidra med karbonatomer til DNL og føre til mer dannelse av melkesyre og urinsyre. Dette skjer fordi en stor andel av fruktosen må metaboliseres i leveren. Denne metabolismen vil til forskjell fra glukose ikke reguleres av glykolysens hovedkontrollpunkt (fosfofruktokinase-trinnet).

Distribusjonen av karbonatomene fra fruktose i de ulike reaksjonsveiene varierer sterkt med mengde fruktose som inntas, varigheten av «fruktose-eksponeringen», sammensetning av diett/måltid og om matinntaket som målingen tar utgangspunkt i skjer postprandialt, postabsorptivt eller fastende. Viktige er også individuelle fysiologiske, enzymatiske og endokrine faktorer. Alle de her nevnte faktorene vil senere bli omtalt som «variable faktorer».

Det er tydelig at leveren er hovedorganet for metabolisering av fruktose. Likevel vil det være av betydning hvor stor andel av inntatt fruktose som kan tas opp og metaboliseres i andre organer, fordi dette påvirker hvor mye fruktose som må håndteres av leveren. Dermed påvirkes distribusjonen av karbonatomene fra fruktose, noe som er sentralt for dens helseeffekter. Det finnes lite litteratur som viser hvor viktig andre organers rolle er i fruktosemetabolismen.

10.1.1 Fordeling av fruktosekarbonatomer når fruktose inntas som eneste næringsstoff

Fordelingen av karbonatomer fra fruktose ved oralt inntak er bare ufullstendig kartlagt. De variable faktorene, særlig mengde og ernæringsstatus, vil påvirke fordelingen i stor grad.

I de studiene der distribusjonen av karbonatomene fra fruktose er målt etter inntak av kun fruktose, kan malabsorpsjon være en konfunderende faktor. Derfor er det knyttet en viss usikkerhet til distribusjonstallene. Malabsorpsjon som konfunderende faktor vil bli drøftet senere i diskusjonen.

Den omtrentlige fordelingen av fruktosekarbonatomene etter inntak av 30-70 g ren fruktose er som presentert i det følgende. Etter faste (over natt) vil ca. 50 % av inntatt fruktose omdannes til glukose (Delarue *et al.* 1993). Glukosen dannet fra fruktose kan enten forbrennes eller danne glykogen. Etter faste vil totalt ca. 45 % av inntatt fruktose forbrennes. Her inkluderes direkte forbrenning av fruktose og forbrenning av glukose og melkesyre dannet fra fruktose (Sun & Empie 2012). En andel av karbonatomene fra fruktose vil også kunne danne melkesyre. Hvor stor mengde fruktose som må inntas for at melkesyre skal dannes er usikkert.

Av studiene inkludert i denne oppgaven, er inntak av 72 g fruktose det laveste inntaket som førte til melkesyredannelse (Kelsay *et al.* 1974). Inntak av fruktose vil også kunne føre til fettsyntese gjennom DNL. Dette vil bli diskutert i detalj under kapittel 10.1.4 om *de novo* lipogenese.

I naturen forekommer ikke fruktose uten glukose. Derfor skjer inntak av fruktose sjelden uten glukose. Både sukrose som er hovedkilden til fruktose, samt honning, juice, frukt og grønnsaker inneholder både glukose og fruktose. Derfor er det mer relevant å se på effektene fruktose har når det inntas sammen med andre næringsstoffer.

10.1.2 Fordeling av fruktosekarbonatomer når fruktose inntas med andre næringsstoffer

Når fruktose inntas sammen med andre næringsstoffer vil de samme endeproduktene dannes som beskrevet over. Derimot vil trolig fordelingen til de forskjellige endeproduktene være ulik. Det er vanskelig å si noe generelt om fordelingen av fruktose til de forskjellige endeproduktene, fordi dette er svært avhengig av de variable faktorene. Særlig hvis måltidet inneholder betydelige mengder glukose eller stivelse, er det sannsynlig at fruktose danner mindre glukose, mer melkesyre og mer fett. Dette fordi glukose stimulerer insulinutskillelse. Økt insulinnivå gjør at glykolysen blir mer aktiv, samtidig som glukoneogenesen hemmes, DNL stimuleres og glykogenlagrene fylles. Ved et sammensatt måltid vil trolig leveren også forbrenne en større andel av fruktosen direkte enn ved inntak av kun fruktose, fordi dette krever større leveraktivitet. Andelen av karbonatomene fra fruktose som vil danne melkesyre er usikkert ved et moderat fruktoseinntak, men ved et høyt inntak sammen med glukose er det vist at hele 28 % av fruktosen kan danne melkesyre (Lecoultre *et al.* 2010). Dette viser at melkesyredannelsen kan være en betydelig reaksjonsvei. DNL-aktivitet etter inntak av fruktose og andelen fruktose som vil gå inn i DNL er svært avgjørende for fruktoses helseeffekter. Dette vil derfor bli diskutert i et eget avsnitt.

10.1.3 Mulige konsekvenser av fruktosemetabolismen og de metabolske endeproduktene

Det ser ut til at fruktose i høyere grad enn glukose vil føre til økt urinsyrenivå i blod.

Teoretisk sett kan konsekvensen av økt urinsyrenivå i blod være både forhøyet blodtrykk og nyreskader, noe som er vist i litteraturgjennomgangen. Fruktose vil også kunne øke DNL. En økt DNL vil kunne bidra til en ugunstig lipidprofil i blod og lipidakkumulering i lever. Økt lipidinnhold i lever kan muligens redusere følsomheten for insulin. Om fruktose kan få slike helseeffekter via disse mekanismene vil bli diskutert under avsnittene om karsykdommer og insulinresistens. Nyreskader vil ikke bli diskutert da det ikke er fokus i oppgaven.

Fruktoseinntak over en viss mengde kan føre til økt melkesyrekonsentrasjonen i blod. Schwarz *et al.* (1989) viste at inntak av 75 g fruktose sammen med et måltid med fett og protein ga en melkesyrekonsentrasjon på ca. 3,2 mmol/l. Normal melkesyrekonsentrasjon i blod ved hvile er ca. 1 mmol/l, og ved fysisk aktivitet kan den stige den normale til ca. 2 mmol/l-4 mmol/l. Ved svært intensiv fysisk aktivitet kan man få verdier over 10 mmol/l (Sharkey & Steven 2006). Det er derfor rimelig å anta at melkesyrekonsentrasjonen i blod etter fruktoseinntak ikke blir høyere enn normal melkesyrekonsentrasjon ved fysisk aktivitet. En slik økning i melkesyrekonsentrasjon har trolig ikke helseskadelige effekter. Melkesyredannelsen kan være en praktisk måte for leveren å bli midlertidig kvitt karbonatomene fra fruktose, når glykolyseaktiviteten topper seg etter inntak. Senere, når leveren har metabolisert en større andel av inntatt fruktose (og/eller andre næringsstoffer), har den bedre kapasitet til å igjen ta opp melkesyre og omdanne den til glukose via Cori-syklus. I tillegg ser det ut til at nyrene også kan håndtere melkesyre, og dette kan redusere mengden karbonatomer leveren må håndtere (Bellomo 2002).

10.1.4 De novo lipogenese

Fruktosens effekt på DNL er svært sentral for å kunne si om fruktose spiller en rolle i kostholdsrelaterte helseproblemer. Dette vil derfor bli diskutert før diskusjonen av de enkelte helseproblemene. Av studiene beskrevet i kapittel 7.1.2 kan det trekkes to klare konklusjoner om fruktose og DNL: 1) Fruktose øker DNL mer enn glukose når disse inntas under like betingelser. Unntaket er betingelser der et sukkerinntak, uansett type, vil føre til fett dannelse. 2) Et kosthold med svært store mengder fruktose, særlig hos personer som inntar mer energi enn de har behov for, vil gi en stor økning i DNL. Når det gjelder punkt en inneholder bakgrunnsdietten i to av studiene glukose og/eller stivelse (Crescenzo *et al.* 2012; Stanhope *et al.* 2009). I disse studiene kan dermed fruktosens effekt på DNL være en effekt av kombinasjonen av fruktose og glukose/stivelse.

DNL etter et moderat inntak av fruktose

Det er svært begrensede data knyttet til DNL-aktivitet etter et moderat (< ca. 50-60 g/dag) inntak av fruktose. Dermed er det vanskelig å trekke noen klar konklusjon om det. Hos enkeltpersoner er det vist at selv et relativt moderat inntak (ca. 3 x 20 gram i løpet av fire timer) kan gi en liten, men signifikant økning i DNL (Tran *et al.* 2010). Denne effekten er svært individavhengig og vil variere med fysisk aktivitetsnivå, kjønn og helsetilstand. Per i dag er det manglende studier som viser andelen av inntatt fruktose som vil gå inn i DNL

under ulike betingelser. Derimot har fruktoses effekter på TG-nivå blitt undersøkt i en rekke studier. TG-nivå kan muligens reflektere DNL-aktivitet, dersom studiene har foregått under kontrollerte betingelser. Som det vil bli diskutert senere, ser det ikke ut til at et moderat inntak av fruktose vil øke TG-nivået i blod. Dette kan tyde på at inntak av moderate mengder fruktose ikke vil gi betydelig økt DNL. Studier der man måler DNL etter inntak av moderate mengder fruktose vil være helt sentrale for å kunne dra noen solid konklusjon. I tillegg til kartlegging av fruktosens akutte effekter på DNL, vil det også være viktig med studier av langtidseffekten av moderate og høye fruktoseinntak. Slike studier vil være helt nødvendige for å kunne angi en øvre inntaksgrense for fruktose, der man unngår en helseskadelig økning i DNL.

Inntak av fruktose og glukose sammen

Som beskrevet tidligere inntas fruktose sjelden alene uten andre næringsstoffer. Særlig glukose ser ut til å følge fruktose i både naturlige og industrielle produkter. Det er vist at DNL øker mer etter inntak av fruktose og glukose (50:50 glukose og fruktose) sammen enn ved inntak av kun glukose (100:0 glukose og fruktose). I tillegg ble det i samme studie vist at inntak av glukose og fruktose i forholdet 25:75 ikke økte DNL mer enn glukose og fruktose i forholdet 50:50 (Parks *et al.* 2008). Det kan se ut til at sukrose og høyfruktosesirup er spesielt egnet til å øke DNL. Det ser imidlertid ikke ut til at det er gjennomført studier der DNL sammenliknes etter inntak av renfremstilt fruktose og sukrose/høyfruktosesirup. Slike studier må gjennomføres for å kunne trekke solide konklusjoner om hvilken type sukker som øker DNL mest.

Basert på studiene som foreligger i dag, ser det ikke ut til at et moderat inntak av fruktose gir noen stor økning i DNL. Man kan likevel ikke utelukke at dette i kombinasjon med et høyt inntak av stivelse og/eller glukose vil kunne øke DNL betraktelig. Som tidligere nevnt, øker glukose absorpsjonskapasiteten for fruktose. Dermed blir mer fruktose tatt opp av lever, slik at mer fruktose kan gå inn i DNL. Glukose vil også øke nivået av insulin. Insulin stimulerer DNL, hemmer glukoneogenese og stimulerer glykolyse. Dette vil hemme at karbonatomene fra fruktose danner glukose (som er den viktigste reaksjonsveien ved inntak etter faste), og de må enten forbrennes direkte i lever, danne melkesyre eller gå inn i DNL. Det er vist at opp til 28 % av inntatt fruktose kan danne melkesyre, så ved høye inntak av fruktose kan dette være en viktig metabolsk vei for karbonatomene. En del av melkesyren må imidlertid håndteres av leveren senere. Det er også en begrenset mengde fruktose som kan forbrennes direkte i lever.

Som vist i beregningene i kapittel 5.4.6 vil mengden fruktose som kan forbrennes i lever, forutsatt kun basalmetabolisme, være ca. 4,2 g/time. I realiteten vil energiforbruket være høyere fordi leveren vil bruke mer energi enn energien som brukes til basalmetabolisme. Selv om energiforbruket vil være betydelig høyere, illustrerer denne beregningen at en ganske liten del av inntatt fruktose vil kunne bli direkte forbrent i lever. Selv ved en dobling av basalenergiforbruket (8,4 g/time) vil ikke mye fruktose kunne bli direkte forbrent. Ved inntak av en stor mengde sukrose, som for eksempel etter inntak av 1 liter brus, vil dermed trolig en betydelig del av karbonatomene fra fruktose gå til *de novo* lipogenese. Dette skjer fordi det er den eneste reaksjonsveien karbonatomene kan gå inn i, når de ikke forbrennes direkte eller danner melkesyre. Selv om glukose stimulerer insulinutskillelse, og insulin hemmer glukoneogenese, kan muligens noe av fruktosen også danne glukose. Denne andelen er i så fall svært liten. Via disse mekanismene er det teoretisk mulig at kombinasjonen av glukose og fruktose vil ha en større DNL-økende effekt enn fruktose alene. Det er imidlertid uklart hvor mye stivelse/glukose som må inntas sammen med fruktose for både å gi betydelig økt absorpsjonskapasitet for fruktose, samt gi insulinivåer som gir betydelig økt DNL og redusert glukoneogenese. I fremtidige studier vil dette være viktig å kartlegge.

Glukose kan også øke DNL betydelig

Glukose kan også gå inn i DNL og ha de samme effektene som fruktose. Glukose vil til forskjell fra fruktose, metaboliseres i stor grad av mange typer vev i kroppen. Leveren vil kun metabolisere omkring 15-30 % av glukosen, mens den vil metabolisere over 70 % av fruktosen som inntas (Lam 2011; Tappy & Le 2012). Derfor kreves det en mye større glukosemengde for å gi en gitt økning i DNL i lever, enn ved inntak av fruktose. Dette gjelder kun inntak under et visst nivå, for over et visst karbohydratinntak må karbohydrater som absorberes uansett danne fett. Inntaket av glukose når man også medregner stivelse er mye høyere enn inntaket av fruktose (Helsedirektoratet 2013). I praksis kan dermed glukose bidra i stor grad til DNL på tross av en lavere DNL-stimulerende evne enn fruktose.

Vil det være noen forskjell i DNL-aktivitet etter fruktose- og glukoseinntak, når disse inntas i svært store mengder?

Da sukrose eller glukose ble gitt som 50 % energioverskudd var det ingen signifikant forskjell i DNL mellom de to sukkerne (McDevitt *et al.* 2001). Dette kan tyde på at forskjellen mellom glukose og sukrose på DNL i lever reduseres når både sukker- og energiinntaket er svært høyt. I en slik situasjon må et energioverskudd i form av karbohydrat uansett danne fett.

Som beskrevet i kapittel 7.1 er det usikkert hvor stor kvantitativ rolle DNL i fettvev spiller hos mennesker. Det er vist at DNL i fettvev kan øke etter et veldig stort karbohydratinntak (Aarsland *et al.* 1997). Hos gnagere er DNL i fettvev minst like viktig som DNL i lever, men om dette også kan gjelde for mennesker er ikke klart (Hellerstein 1996). Hvis DNL i fettvev er betydelig, vil dette teoretisk sett kunne skape en forskjell i effektene av glukose og fruktose. Konsentrasjonen av glukose i blod er høy sammenliknet med blodkonsentrasjonen av fruktose. Dermed har glukose større mulighet enn fruktose til å bli tatt opp av fettvev. Glukose stimulerer også insulinutskillelse, og insulin stimulerer glukoseopptak og DNL i fettvev (Champe *et al.* 2008). Hvis et svært stort inntak av glukose, som overskrider den totale kapasiteten til glykogenlagring og glukoseoksidasjon, i høyere grad gir DNL i fettvev enn ved et tilsvarende inntak av fruktose, vil dette kunne ha betydning for kolesterolverdiene i blod. Fett dannet i lever må transporteres med kolesterol, noe som unngås hvis fett dannes direkte i fettvev. Med tanke på kolesterolverdier og karsykdommer vil det derfor være bedre om DNL foregår i fettvev enn i lever. Hvis man inntar ekstremt store mengder sukker og energi, vil det derfor trolig være bedre å velge glukose enn fruktose. Uansett er det sannsynligvis få personer som spiser så store mengder sukker at dette har noen betydning.

Utfordringer i studiedesign

Det er manglende kunnskap om andelen av karbonatomene fra fruktose som kan gå inn i DNL i lever under ulike betingelser, hvor stort et fruktoseinntak må være for å få en betydelig økning i DNL og hvor stor rolle DNL spiller i fettvev. Disse målingene er vanskelige å utføre, og dagens måleteknikker er ikke presise. For å måle DNL nøyaktig må man måle DNLs bidrag til fettsyrer i både lever, VLDL og fettvev. Ved måling av fraksjonell DNL måles kun DNLs bidrag til VLDL og ikke til lipidlagre i lever- og fettvev. En utfordring ved måling av DNL i fettvev er den langsomme omsetningsraten samt størrelsen på triglyseridlageret. I flere studier måles fraksjonell DNL kun som palmitinsyre i VLDL. Selv om dette er hovedproduktet av DNL, kan det også dannes andre fettsyrer enn palmitinsyre som dermed ikke blir medregnet.

Flere andre faktorer kan også bidra til at målene man har på DNL-aktivitet i flere av studiene kan være noe lavere enn DNL er i virkeligheten. I studier der doser med ren fruktose har blitt gitt som eneste næringsstoff, vil det trolig ha skjedd malabsorpsjon hos en del av forsøkspersonene. Dette vil være en svært viktig konfunderende faktor som trolig har påvirket resultatene i de få studiene som finnes. Flere studier av fruktose og DNL er basert på fruktose

som eneste karbohydratkilde (Chong *et al.* 2007; Hudgins *et al.* 2011; Parks *et al.* 2008; Tran *et al.* 2010). Dette gjør dataene rundt andelen fruktose som vil gå inn i DNL veldig usikre. Malabsorpsjon som konfunderende faktor vil bli beskrevet i større detalj i kapittel 10.3.5. Triglyserider dannet ved DNL i lever kan lagres i lever en tid før de skilles ut, dette kan også forstyrre resultatene dersom DNL kun måles som nysyntetiserte fettsyrer i VLDL, og målingene foretas etter for kort tid. I to av studiene som foreligger, er DNL målt 6 timer etter inntak av merket fruktose (Chong *et al.* 2007; Tran *et al.* 2010). Målinger foretatt etter kun 6 timer etter inntak kan muligens bli forstyrret av en forsinkelse i utskillelsen av TG fra lever. I fremtidige studier bør derfor DNL måles i lengre perioder etter inntak.

10.2 Hvilke metabolske effekter vil fruktose ha på gjennomsnittsnordmannen?

I Norge er det gjennomsnittlige dagsinntaket av fruktose ca. 56 g. Da dette er beregnet ut fra engrosforbruk, er det reelle inntaket trolig noe lavere. Et dagsinntak på 56 g fruktose vil trolig ikke gi noen betydelig økning i melkesyrekonsentrasjonen i blod, mens det muligens kan føre til noe økt urinsyrekonsentrasjon. Antagelig vil heller ikke et normalt inntak av fruktose (50-60 g/dag) gi betydelig økt DNL, men dette må klargjøres gjennom flere kontrollerte humanstudier. Hvis et moderat fruktoseinntak også kan gi betydelig økt DNL, vil fruktose sannsynligvis kunne ha negative helseeffekter for mange. Derfor er dette et svært sentralt spørsmål å besvare. Selv om gjennomsnittsnordmannen daglig inntar en mengde fruktose som ikke får store helsemessige konsekvenser, må dette sees i sammenheng med det totale energi- og næringsinntaket, og hvor konsentrert dette inntas. Gjennomsnittsnordmannen i dag inntar mer energi enn det som forbrukes (Folkehelseinstituttet 2012). Man kan ikke utelukke at dette kan påvirke effektene av fruktose. Fruktose inntas også hovedsakelig sammen med glukose og/eller stivelse, og hvilken effekt dette vil ha på DNL ble beskrevet i avsnittet om *de novo* lipogenese.

Selv om gjennomsnittet av befolkningen i Norge inntar 56 g per dag, vil fortsatt en del av befolkningen innta betydelig større mengder fruktose. I kapittel 4.3.3 ble 97,5-persentilinntaket av fruktose fra ulike matvarer vist. Tallene kan tyde på at noen få prosent av befolkningen trolig inntar mer enn 100 g fruktose/dag. Dette vil sannsynligvis kunne føre til både økt DNL og økt melkesyre- og urinsyrekonsentrasjon i blod. Særlig med tanke på at fruktoseinntaket trolig også skjer i kombinasjon med inntak av store mengder glukose og stivelse, er slike helseeffekter sannsynlige.

10.3 Generelle betraktninger for studiene av fruktoses effekt på ulike helseproblemer

10.3.1 Urealistiske mengder

I mange studier av fruktoses helseeffekter brukes urealistiske dagsinntak av fruktose. I både USA og Norge er det gjennomsnittlige inntaket av fruktose ca. 50-60 g. I mange studier brukes betraktelig større mengder fruktose enn det daglige gjennomsnittsinntaket. Resultatene fra slike studier reflekterer dermed ikke effekten fruktose har på hoveddelen av befolkningen. Allikevel er slike studier svært viktige, fordi deler av befolkningen trolig inntar svært store mengder fruktose. Studiene vil da ha direkte relevans for disse. Enda viktigere er det at studieresultatene illustrerer et veldig sentralt poeng: nemlig at fruktose har andre effekter enn glukose når disse inntas i samme mengde og ved like betingelser.

Studier der det er blitt brukt veldig store og urealistiske mengder fruktose blir gjerne referert, både i oversiktsartikler og i media, som argument for at fruktose har skadelige effekter på mennesket. Det er lite fokus på at mengden fruktose er helt avgjørende for effektene i kroppen. Forskere som har brukt fruktose i sine studier, kan ikke konkludere med at fruktose har en gitt effekt på befolkningen uten å si noe om inntatt mengde. Bruk av svært høye doser av et enkelt næringsstoff er en teknikk man generelt anvender for å fremkalle sykdom i en kort periode (Segal *et al.* 2007). Derfor er det ikke overraskende at et svært høyt dagsinntak av fruktose kan ha skadelige effekter.

10.3.2 Kontroll av energi- og næringsinntak

I flere studier av fruktoses metabolske effekter har det ikke vært tilstrekkelig kontroll av næringsinntaket. Fruktose inntas i flere studier sammen med en diett som ikke kontrolleres nøye, og ofte lages det kun et estimat på nærings- og energiinntaket. Ideelt sett bør man holde streng kontroll med hva forsøkspersonene spiser. I studier der energiinntaket er større enn energiforbruket er det vanskelig å si om det er fruktose, fruktose i kombinasjon med et energioverskudd eller kun energioverskuddet som har en gitt effekt.

10.3.3 Heterogen studiepopulasjon

Resultatene i ulike studier vil ofte variere mellom og innen ulike studiepopulasjoner. Heterogenitet hos forsøkspersonene kan være en konfunderende faktor i flere av forsøkene presentert i denne oppgaven. Kjønn, alder, fysisk aktivitetsnivå, tilstedeværelse av sykdommer eller forstyrrelser som hyperinsulinemi, fedme, økt kolesterolnivå i blod etc. kan påvirke metabolismen, og kan dermed også påvirke hvilke effekter fruktosen har på kroppen (Reiser *et al.* 1989; Stanhope & Havel 2008b; Teff *et al.* 2009). Det er viktig å ta dette med i

analysen av resultatene. Absorpsjonskapasiteten for fruktose ser særlig ut til å være en viktig faktor som varierer mellom individer. Det ser for eksempel ut til at personer med diabetes type 2 har en større absorpsjonskapasitet for fruktose. Dette kan gjøre denne gruppen mer sensitiv for fruktose (Corpe *et al.* 1996; Dyer *et al.* 2002). Ulik absorpsjonskapasitet for fruktose kan forklare flere av de individuelle forskjellene som beskrives under de ulike helsetilstandene. Et annet eksempel er at høye nivåer av insulin, for eksempel som kompensatorisk respons på insulinresistens, vil stimulere DNL. Dette kan gjøre at personer med insulinresistens og kompensatorisk økt insulinivå i blod muligens vil være mer sensitive for fruktose når det gjelder DNL-effekter som endret lipidprofil i blod og fettlever. Det er også vist kjønnsforskjeller i DNL-respons på fruktose (Tran *et al.* 2010), samt ulik TG-utskillelseshastighet mellom friske, personer med diabetes og personer med hypertriglyseridemi (Vedala *et al.* 2006).

10.3.4 Kontrollgruppe

I flere studier er det ikke benyttet kontrollgruppe, og da sammenliknes resultatene kun med basalnivåverdier. Når man ikke har kontrollgruppe, kan effekten man finner skyldes naturlige variasjoner i blodverdier, vekt etc., og dermed ikke være en fruktoseeffekt.

Ofte sammenliknes inntaket av fruktose med inntaket av sukrose. Da sukrose inneholder 50 % fruktose, er trolig ikke dette et ideelt valg. Hvis man ikke finner noen effekt av fruktoseinntak, når det er sammenliknet med sukroseinntak, betyr det ikke at fruktose er uten effekt. Derfor er stivelse, eller helst glukose (fordi man da sammenlikner to monosakkarider), bedre egnet til å være kontroll. Vitenskapelig sett vil altså glukose være den beste kontrollen, mens sukrose vil kunne være bedre egnet fordi det reflekterer det sukkeret befolkningen spiser mest av. Studier der sukrose sammenliknes med fruktose er nyttige, fordi de viser om ren fruktose vil være et bedre eller dårligere alternativ enn sukrose.

10.3.5 Malabsorpsjon

Hos mennesker vil inntak av fruktose uten glukose, galaktose eller bestemte aminosyrer kunne føre til malabsorpsjon når det inntas over en individavhengig terskelverdi. Truswell *et al.* (1988) viste i sin studie at inntak av 50 g ren fruktose førte til malabsorpsjon hos over 50 % av forsøkspersonene. En begrenset absorpsjonskapasitet for fruktose kan komme av at mennesker ikke har hatt behov for å håndtere ren fruktose, da ingen frukter eller grønnsaker inneholder fruktose som eneste karbohydrat.

I studier der fruktose er inntatt uten glukose, galaktose eller bestemte aminosyrer, kan fruktosemalabsorpsjon være en mulig konfunderende faktor. Dette er relevant både i studier der fruktose gis som eneste karbohydrat, og i langtidsstudier der fruktosen inntas som en del av en diett, men der fruktoseinntaket skjer utenom måltidene. Resultatene fra studier der det har skjedd malabsorpsjon vil bli unøyaktige, fordi man vil observere individforskjeller som primært skyldes ulik absorpsjonskapasitet for fruktose. Resultatene vil også bli feilaktige hvis man tolker dem med en antagelse om at all fruktosen er absorbert. På grunn av tynntarmens store absorpsjonskapasitet for glukose og begrensede absorpsjonskapasitet for fruktose, er det problematisk å sammenlikne fruktose som eneste karbohydratkilde med glukose.

En annen viktig faktor som mulig kan spille inn på graden av malabsorpsjon etter inntak av fruktose er tømningshastighet fra magesekken. Det er vist at glukose har lavere tømningshastighet enn fruktose (Guss *et al.* 1994). Dette kan være en del av forklaringen på hvorfor fruktose har begrenset absorpsjonskapasitet. Det kan tenkes at rask tømming av magesekken vil medføre at fruktose raskt eksponeres for tynntarmen og dermed metter absorpsjonskapasiteten. Det kan også være individuelle forskjeller i tømningshastighet, noe som igjen påvirker grad av malabsorpsjon.

I alle forsøk der varierende fruktoseopptak kan forstyrre resultatet, bør det derfor tas en hydrogenpustetest hos alle forsøkspersonene for å finne ut hvor stor deres absorpsjonskapasitet for fruktose er. Eventuelt kan man finne ut hvor stor del av testdosen som har blitt tatt opp. Det er altså behov for nøyaktige målinger av fruktosemalabsorpsjon. I tilfeller der dette ikke er mulig å få til, må resultatene i alle fall tolkes med en visshet om at absorpsjonskapasiteten for ren fruktose er begrenset, og at absorpsjonskapasiteten varierer mellom individer. Når fruktose blir inntatt sammen med glukose, galaktose eller bestemte aminosyrer er ikke malabsorpsjon et problem, fordi dette øker absorpsjonskapasiteten for fruktose (Corpe *et al.* 1999; Hoekstra & van der Aker 1996). I hoveddelen av studiene i denne presentasjonen er fruktose inntatt sammen med en diett med glukose, stivelse og/eller aminosyrer. Derfor er ikke fruktosemalabsorpsjon en sannsynlig konfunderende faktor i disse studiene, med mindre fruktosen er inntatt separat utenom måltidene. Malabsorpsjon som konfunderende faktor synes derimot å være et problem i noen av de mest sentrale studiene knyttet til fruktoses metabolske endeprodukter.

10.3.6 Respirasjonskvotienten og DNL

I flere studier har det blitt vist at inntak av fruktose kan hemme fettforbrenningen og øke forbrenningen av karbohydrater, når dette sammenliknes med inntak av glukose (Tappy *et al.* 1986). I utgangspunktet virker dette usannsynlig fordi all glukose vil kunne forbrennes direkte og dermed akutt hemme fettforbrenningen. Inntak av glukose skulle dermed gi maksimal karbohydratforbrenning og minimal fettforbrenning. Derfor skulle man ikke tro at fruktose, som må håndteres av lever, kan gi større karbohydratforbrenning og mindre fettforbrenning enn glukose. Hvis fruktose i høyere grad enn glukose kan føre til frigjøring av glykogen, kan dette være en mekanisme som øker forbrenningen av karbohydrater. Det er vist at fruktose stimulerer dannelse av og hemmer nedbrytning av glykogen i høyere grad enn glukose (Thurston *et al.* 1974). Derfor er sannsynligvis ikke dette årsaken til at man har målt økt forbrenning av karbohydrat og redusert fettforbrenning etter inntak av fruktose. En annen forklaring kan være at resultatene er feiltolket. Under dannelsen av acetyl-CoA fra pyrodruesyre blir det dannet CO₂. Når acetyl-CoA går inn i DNL, istedenfor å forbrennes, vil det dermed dannes CO₂ uten at O₂ forbrukes. I studiene der det er vist at fruktose øker forbrenningen av karbohydrat og reduserer forbrenningen av fett, har man beregnet dette ved hjelp av respirasjonskvotienten (RQ). RQ er forholdet mellom molar mengde utskilt CO₂ og molar mengde O₂ tatt opp. Når RQ benyttes som eneste mål på substratforbrenning, kan en økt RQ-verdi bli feiltolket som en økning i forbrenningen av karbohydrater og en reduksjon i forbrenningen av fett, selv om den økte RQ-verdien egentlig skyldes DNL (Hellerstein *et al.* 1996). I studiene av både Tappy *et al.* (1986) og Schwarz *et al.* (1989) er RQ alene benyttet til å regne ut substratforbrenning, og dermed kan det ha skjedd en feiltolkning i disse studiene. I studien av Blaak og Saris (1996) kommer det ikke tydelig frem hvordan utregningene er gjort, men det er beskrevet at VO₂ og VCO₂ er benyttet til beregningene. Dermed er trolig også RQ benyttet her, og samme feiltolkning kan ha skjedd.

10.4 Kan inntak av fruktose gi karsykdommer?

Høyt blodtrykk og en lipidprofil med høy konsentrasjon av TG og LDL og lav konsentrasjon av HDL er viktige risikofaktorer for karsykdommer. Hvordan fruktose påvirker disse faktorene, står dermed sentralt for å kunne si om inntak av fruktose kan bidra til utvikling av karsykdommer.

10.4.1 Kan inntak av fruktose gi forhøyet blodtrykk?

Ut ifra de få studiene som finnes kan det se ut til at fruktose gir en større økning i urinsyrenivå i blod enn glukose. Fordi urinsyre hemmer eNOS, noe som fører til redusert nitrogenoksid

(som relakserer glatt muskulatur i blodårene), er dette en mulig mekanisme for hvordan fruktose kan forhøye blodtrykket. Det er gjort en rekke studier som har undersøkt effekten av fruktose på blodtrykk, og resultatene er svært sprikende. Derfor er det vanskelig å si om denne mekanismen spiller noen stor funksjonell rolle eller ikke. Det vil være viktig å finne ut i hvilken grad NO reduseres av fruktose, og hvor stor reduksjon av NO som skal til for å ha en effekt på blodtrykket. Hvis fruktose gir forhøyet blodtrykk, kan det også tenkes at dette er via andre mekanismer enn fruktoses effekt på NO. I de fleste studiene som viser at fruktose kan gi forhøyet blodtrykk, og i de der en slik effekt ikke er observert, har det vært brukt svært høye konsentrasjoner av fruktose (ca. 25 % til 66 % av energiinntaket) (D'Angelo *et al.* 2005; Hwang *et al.* 1987). Det ble også vist at inntak av kun 60 g fruktose ga en akutt større økning i blodtrykk enn inntak av samme mengde glukose (Brown *et al.* 2008). Hvis økning i urinsyre er en mekanisme som knytter fruktose til forhøyet blodtrykk, burde denne effekten være svært avhengig av mengden fruktose inntatt. I en av de inkluderte studiene ble det vist at mengden fruktose påvirker i hvilken grad blodtrykket økes (Sanchez-Lozada *et al.* 2007). En slik mengdeavhengighet er imidlertid ikke tydelig i de andre studiene inkludert i denne presentasjonen sett under ett. Med studiene som er tilgjengelige i dag, er det ikke gode nok holdepunkter for å kunne si at et høyt inntak av fruktose kan gi forhøyet blodtrykk.

10.4.2 Kan fruktose føre til en ugunstig lipidprofil i blod?

Fruktose har en bedre evne enn glukose til å stimulere DNL. I mange studier har det blitt undersøkt om denne evnen kan bidra til å øke triglyserid- og kolesterolnivåene i blod. I flere av studiene som viser at fruktose gir en ugunstig lipidprofil, er fruktose gitt sammen med glukose/stivelse (Stanhope *et al.* 2007; Stanhope *et al.* 2009). Dermed kan muligens denne effekten også være en samspillseffekt av fruktose og glukose.

Triglyserider

Ved DNL dannes hovedsakelig palmitinsyre, en mettet fettsyre som øker risikoen for karsykdommer (Connor 1999). Økt DNL og dermed økt mengde palmitinsyre i blod, vil altså kunne bidra til karsykdom. Når man inntar fett kan man unngå fettsyrer som er spesielt risikoøkende for karsykdommer, mens det uansett blir dannet palmitinsyre ved et høyt inntak av karbohydrater.

Resultater fra originalstudiene og metaanalysene knyttet til denne problemstillingen er noe ulike. De illustrerer likevel et viktig poeng, nemlig at mengden fruktose er svært sentral når det gjelder effekt på triglyseridnivå. I en rekke studier er det vist at fruktoseinntak øker TG-

nivå, akutt (< 24 t) eller over lengre tid (7-10 uker). Med ett unntak (Cohen & Schall 1988), var det daglige fruktoseinntaket i disse studiene på over 130 g fruktose (Silbernagel *et al.* 2011; Stanhope *et al.* 2009; Swarbrick *et al.* 2008; Teff *et al.* 2004; Teff *et al.* 2009). I de studiene der inntak av fruktose ikke viser noen effekt på TG-nivå, var dagsinntaket av fruktose 40-85 g, altså klart lavere enn 130 g (Bantle *et al.* 1992; Bantle *et al.* 2000; Thorburn *et al.* 1989a; Turner *et al.* 1979). Basert på dagens kunnskap, ser det ut til at en øvre grense for å unngå økt triglyseridkonsentrasjon i blodet er ca. 50-60 g/dag. Sannsynligvis er denne grensen noe høyere for de fleste, men det er vanskelig å anslå nøyaktig hvor mye fruktose man kan spise per dag over tid, uten å få økt triglyseridnivå i blod. For å kunne anslå dette må det gjennomføres flere langtidsstudier med ulike dagsinntak av fruktose. Grenseverdien vil variere med de variable faktorene, og særlig menn, personer med overvekt/fedme, hyperinsulinemi eller forstyrrelser i lipidmetabolismen ser ut til å være sensitive. Derfor vil resultater i ulike studier variere med studiepopulasjonen.

I kapittel 4.3.3 ble det estimert at det daglige fruktoseinntaket i Norge er ca. 56 g/dag. Altså vil gjennomsnittsnordmannen trolig ikke få økt triglyseridkonsentrasjon i blodet på grunn av fruktose alene. Det ser derimot ut til at triglyseridnivået kan øke hos personer som spiser svært store mengder fruktose (> 100 g/dag). Som beskrevet under avsnittet om *de novo* lipogenese kan positiv energibalanse, sammensetning av kosten, samt de andre variable faktorene beskrevet tidligere ha innvirkning på hvilke effekter fruktose vil ha i kroppen. Det kan derfor ikke utelukkes at et daglig inntak på 56 g fruktose hos personer i positiv energibalanse, som også inntar mye stivelse/glukose og/eller mettet fett, vil kunne øke triglyseridkonsentrasjonen i blod.

Etter et måltid har det blitt observert en topp i triglyseridkonsentrasjon etter 6-8 timer (Hollenbeck 1993). I noen av de beskrevne studiene har målingene av postprandiale triglyserider blitt utført tidligere enn denne forventede toppen. I disse studiene ble det ikke registrert noen økning i TG-nivå (Bantle *et al.* 1992; Swanson *et al.* 1992). Swarbrick *et al.* (2008) målte derimot postprandial TG-profil i 14 timer etter 10 ukers inntak av fruktose (25 % av totalt energiinntak). I denne studien fant man at fruktose økte postprandialt triglyseridnivå. For å være sikker på å registrere triglyseridtoppen etter måltid, bør triglyseridkonsentrasjonen i blod følges løpende i minst 8 timer etter måltid (Hollenbeck 1993). Generelt ser det også ut til at postprandialt triglyseridnivå er et bedre mål på risikoen for karsykdommer enn fastende triglyseridnivå. Det bør derfor være mer fokus på de postprandiale nivåene av triglyserider.

LDL og HDL

Fruktoseindusert økning i DNL i lever og dermed økt triglyseridkonsentrasjon i blod, vil igjen kunne føre til økt totalkolesterol gjennom økning i nivåene av VLDL og LDL.

Konsentrasjonen av HDL ser ikke ut til å bli påvirket av fruktose (Bantle *et al.* 1992; Stanhope *et al.* 2009). En lipidprofil med høy konsentrasjon av LDL og lav konsentrasjon av HDL er disponerende for karsykdom. I flere studier er det vist at fruktose øker LDL mer enn glukose. I de fleste av disse studiene er det brukt dagsinntak av fruktose på mer enn 100 g (Reiser *et al.* 1989; Stanhope *et al.* 2009; Stanhope *et al.* 2011). I kun to studier i denne presentasjonen er det vist at et relativt moderat inntak av fruktose kan øke blodnivået av totalkolesterol og LDL (Aeberli *et al.* 2013; Hallfrisch *et al.* 1983b). I studien av Aeberli *et al.* (2013) ble det vist at et daglig inntak av ca. 77 g fruktose og 34 g glukose i tre uker ga økt nivå av totalkolesterol og LDL i blod hos friske unge menn, sammenliknet med et daglig inntak av ca. 109 g glukose og 28 g fruktose over samme tidsperiode. I tillegg ble det i begge grupper inntatt en ukjent mengde stivelse. I studien var matinntaket ikke kontrollert, og tallene for dagsinntak representerer kun et estimat. Dette gjør resultatene usikre. I den andre studien viste Hallfrisch *et al.* (1983b) at fruktose som 7,5 % og 15 % av energiinntaket ga økt LDL- og totalkolesterolnivå i blod.

Med dagens kunnskap ser det ikke ut til at et moderat inntak av fruktose kan skape en lipidprofil som disponerer for karsykdom. Det er få studier av dette, og dermed kan man ikke konkludere med sikkerhet.

Mengdeavhengighet og individuelle variasjoner i forhold til DNL-respons er diskutert tidligere, men dette står også svært sentralt i diskusjonen av om fruktose kan føre til karsykdommer. Både fett- og fiberinnhold i forsøksdietten vil også kunne påvirke lipidresponsen. Innholdet av fett og fiber i kosten varierer mellom ulike forsøk, og dette kan være en årsak til ulike resultater i ulike studier. I enkelte studier der fruktose øker LDL, er dette i fravær av faktorer som kan ha gunstig effekt på lipidresponsen. For eksempel i frukt, som er en viktig kilde til fruktose, er det også fiber som vil kunne ha en kolesterolsenkende effekt.

Det ser altså ut til at fruktoses effekt på DNL, TG-nivå og LDL-nivå er avhengig av mengden fruktose inntatt, og det virker klart at fruktose ikke påvirker HDL-nivå. Dermed kan det se ut til at et svært høyt inntak av fruktose kan skape en ugunstig lipidprofil som gir økt risiko for

karsykdommer. For å kunne konkludere om også et moderat fruktoseinntak har en ugunstig effekt på lipidprofilen, trengs det flere studier der fruktoseinntaket er 50-60 g/dag eller lavere.

Med kunnskapen man har i dag ser det ikke ut til at et moderat inntak av fruktose kan føre til karsykdommer.

10.5 Kan fruktose forstyrre blodglukosehomeostasen?

Når det sammenliknes med et like stort glukoseinntak, er den akutte effekten av et fruktoseinntak et jevnere og lavere blodglukosenivå og dermed lavere insulinnivå i blod. Dette vil være positivt, fordi det bidrar til blodglukosehomeostase og forebygger diabetes type 2. Effektene fruktose har på glukose- og insulinnivå i blod etter inntak er svært veldokumenterte. Hvis fruktose kan føre til insulinresistens, kan derimot langtidseffekten av fruktoseinntak være økt insulinnivå og ubalanse i blodglukosehomeostasen. Denne negative langtidseffekten er derimot i liten grad dokumentert hos mennesker.

Fruktosefôring brukes som en modell for insulinresistens i dyreforsøk, og i en rekke dyreforsøk er det vist at et høyt inntak av fruktose kan føre til utvikling av insulinresistens. I hoveddelen av disse studiene er fruktose inntatt sammen med glukose/stivelse, og dermed kan man ikke utelukke at insulinresistens er et resultat av samspillet mellom fruktose og glukose. Hvis en slik samspillseffekt eksisterer, vil dette ha stor praktisk betydning fordi fruktose sjelden inntas alene. I alle hovedkildene til fruktose er det også glukose. I tre av studiene er imidlertid fruktose inntatt som eneste karbohydrat (D'Angelo *et al.* 2005; Huang *et al.* 1997; Hwang *et al.* 1987). Det ser dermed ut til at fruktose inntatt uten andre karbohydrater også kan ha negative effekter på blodglukosehomeostasen.

Sammenliknet med dyrestudier, er det utført svært få studier på mennesker, knyttet til denne problemstillingen. I de fleste av humanstudiene er det ikke vist noen klar sammenheng mellom fruktoseinntak og insulinresistens. I litteraturgjennomgangen er det beskrevet fire studier der fruktoseinntak, sammenliknet med inntak av glukose, har ført til insulinresistens eller andre tegn på ubalanse i glukosehomeostasen. I en av disse studiene ble det brukt dagsdoser på ca. 250 g fruktose (Beck-Nielsen *et al.* 1980). Dette er et svært urealistisk dagsinntak. Trolig er det svært få personer som inntar 250 g fruktose daglig. I tillegg var matinntaket ukontrollert. I de tre andre studiene som viser at fruktose kan gi insulinresistens, var det daglige fruktoseinntaket på henholdsvis ca. 110 g, 80 g og ca. 138 g (Aeberli *et al.* 2013; Hallfrisch *et al.* 1983a; Stanhope *et al.* 2009). Både 80 g og 138 g er også noe urealistiske daglige inntaksmengder for hoveddelen av befolkningen, men ganske realistisk

for den lille andelen av befolkningen som inntar mest fruktose. I studiene av Stanhope *et al.* (2009) og Aeberli *et al.* (2013) var matinntaket ukontrollert. Dermed kan det tenkes at effekten av fruktose skyldes ulikt matinntak mellom kontroll- og forsøksgruppen, og at dette dermed ikke er fruktoseeffekter.

I alle humanstudiene der fruktose har gitt insulinresistens, er fruktose inntatt sammen med glukose eller stivelse. Dermed kan insulinresistens også i humanstudier være en samspillseffekt av fruktose og glukose. Med den vitenskapelige litteraturen som foreligger i dag, ser det ikke ut til at et normalt inntak av fruktose (50-60 g/dag) vil kunne forårsake insulinresistens hos mennesker. Det er manglende vitenskapelig dokumentasjon på dette, noe som illustrerer nødvendigheten av flere langtidsstudier med moderate dagsinntak av fruktose.

Fruktose gir, sammenliknet med glukose, lavere og mer stabile blodglukoseverdier. Fruktoses direkte effekter på blodglukosenivået er dermed en usannsynlig mekanisme for utvikling av insulinresistens. I den grad fruktose kan gi insulinresistens skyldes dette trolig indirekte effekter gjennom lipidakkumulering i lever. Dette kan sette i gang prosesser, som gjennom ulike reaksjonsveier vil hemme insulinsignaliseringen ved å inhibitorisk fosforylere selve insulinreseptoren eller signalmolekyler knyttet til denne. Leveren ser ut til å være hovedsete for fruktoseindusert insulinresistens, noe som støtter opp om teoriene som knytter fruktoseindusert lipidakkumulering til insulinresistens. Sentralt står derfor diskusjonen om hvilke mengder fruktose som skal til for å gi en betydelig økning i DNL. Dette ble diskutert i kapittel 10.1.4 om *de novo* lipogenese. Det er vist i en rekke studier at et høyt inntak av fruktose kan føre til akkumulering av lipider i lever hos dyr (Bergheim *et al.* 2008). Det er derimot kun én studie på mennesker der det er vist at fruktose kan forårsake fettlever (Le *et al.* 2009). Ut i fra denne studien (med ukontrollert næringsinntak), ser det ut til at både et svært høyt inntak av fruktose og positiv energibalanse må foreligge dersom fruktose skal gi fettlever.

I en humanstudie (Le *et al.* 2009) og en dyrestudie (Spruss *et al.* 2009) ble det vist at forsøksindividene fikk både tegn på insulinresistens og økt lipidinnhold i lever etter fruktoseinntak. Imidlertid var det lav kvalitet på begge studiene. Studier der det både vises lipidakkumulering i lever og insulinresistens etter fruktoseinntak, støtter opp om teorien om at fruktoseindusert fettlever kan gi insulinresistens. Epidemiologiske studier viser også en kobling mellom fettlever og insulinresistens (Seppala-Lindroos *et al.* 2002; Utzschneider & Kahn 2006). På grunn av at fettleveren i slike studier kan være forårsaket av for eksempel

høyt inntak av glukose og stivelse, kan koblingen til insulinresistens skyldes andre faktorer enn fett leveren i seg selv. I få av studiene av fruktose og insulinresistens er lipidinnhold i lever blitt undersøkt. Flere studier må gjennomføres for å kunne si med sikkerhet at det er hold i teorien om en sammenheng mellom fruktoseindusert lipidakkumulering i lever og insulinresistens.

Hvis lipidakkumulering i lever må foreligge for at fruktose skal gi insulinresistens, er det forståelig at få studier har klart å vise dette på mennesker. I flere av studiene er trolig ikke betingelsene ekstreme nok i forhold til mengde fruktose, energioverskudd og varighet til å forårsake lipidakkumulering. I korte studier har trolig ikke leveren tid til å akkumulere lipider til et nivå som påvirker insulinsignaliseringen i stor nok grad til å ha en merkbar effekt. I to studier ble fruktose gitt som 25 % av energibehovet sammen med en *ad libitum* diett. Den ene studien pågikk over 10 uker, og her ga fruktose insulinresistens (Stanhope *et al.* 2009). I den andre studien som pågikk over kun to uker førte fruktoseinntak ikke til insulinresistens (Stanhope *et al.* 2011). Disse studiene illustrerer muligens at varigheten på studiene er viktig, men resultatene i disse studiene henger også trolig sammen ulike studiepopulasjoner.

Inntak av fruktose kan også forårsake metaflammasjon og oksidativt stress, reaksjoner som muligens kan bidra til insulinresistens. Andre næringsstoffer kan også gi disse reaksjonene, og dette er ikke unike egenskaper for fruktose. Om fruktose har evne til å gi en høyere grad av metaflammasjon og oksidativt stress enn glukose er fortsatt usikkert. Det er vist at fruktose øker nivået av enkelte inflammatoriske mediatorer mer enn glukose. Om dette betyr at fruktose gir høyere grad av metaflammasjon enn glukose, eller om fruktose og glukose bare aktiverer ulike reaksjonsveier, er vanskelig å si.

10.6 Kan fruktose bidra til fedme?

Da fruktose er søtere enn sukrose, trenger man teoretisk sett mindre fruktose enn sukrose for å oppnå samme søthet. Dette vil være positivt, fordi man ved å innta fruktose kan innta mindre energi for å oppnå en viss søthet. Denne effekten vil ikke være betydelig under alle forhold. Som det ble vist tidligere i oppgaven, vil søtheten av fruktose avta med økende temperaturer (Shallenberger 1978).

En annen effekt som kan være gunstig for å redusere energiinntaket, er tynntarmens begrensede absorpsjonskapasitet for fruktose. For personer som har et høyere energiinntak enn de forbruker kan det teoretisk sett være en fordel at fruktose ikke absorberes fullstendig, da dette gir mindre tilgjengelig energi for kroppen. Imidlertid inntas fruktose hovedsakelig

sammen med glukose. Dette vil øke absorpsjonskapasiteten for fruktose betraktelig. Malabsorpsjon som konfunderende faktor er diskutert under kapittel 10.3.

Det er vist at energiforbruket etter inntak av fruktose er større enn etter inntak av glukose (Schwarz *et al.* 1992). Dette skyldes at fruktose har en større termogen effekt enn glukose. Økt energiforbruk etter inntak av fruktose, vil være enda en faktor som kan redusere energimengden som blir tilgjengelig etter et fruktoseinntak. Den termogene effekten vil trolig være avhengig av mengden som inntas og ernæringsstatus, fordi dette påvirker distribusjonen av fruktose i de ulike reaksjonsveiene samt mengden fruktose som blir tilgjengelig for fermentering.

Fruktoses effekt på appetitt er derimot mer uklar. Det er tydelig at inntak av fruktose, sammenliknet med glukoseinntak under like betingelser, gir lavere nivåer insulin og leptin og gir en mindre reduksjon i ghrelinnivået i blod. Både insulin, leptin og muligens ghrelin fungerer som nøkkelsignaler i langtidsreguleringen av energibalansen. Derfor vil reduserte nivåer av insulin og leptin og økte nivåer av ghrelin teoretisk sett kunne føre til økt energiinntak, noe som igjen kan føre til overvekt og fedme. Fruktose stimulerer heller ikke utskillelse av GIP, men den stimulerer utskillelse av GLP-1, men i mindre grad enn glukose. I tillegg kan det se ut til at fruktose har andre effekter på hjernen enn glukose, og at dette fører til lavere metthetsfølelse. Alle disse faktorene kan tyde på at fruktose gir mindre metthetsfølelse enn glukose. Fruktosens lave GI-verdi vil derimot bidra til at mettheten varer lenger etter et måltid enn etter inntak av glukose. Dette skjer fordi inntak av fruktose gir et lavere og jevnere blodglukosenivå, mindre insulinutskillelse og mindre fall i blodglukosenivået enn etter inntak av glukose. I studiene av fruktoses effekt på appetitt bekreftes det ikke at fruktoseinntak kan føre til økt appetitt, når dette sammenliknes med inntak av glukose. I studiene er det derimot vist at fruktose har en større appetittsenkende effekt enn glukose, eller at det ikke er noen forskjell mellom disse sukkerne på appetitten. I studiene der det har blitt vist en appetittsenkende effekt av fruktose, er fruktosen blitt inntatt som eneste næringsstoff i forkant av et måltid. Svært få personer spiser ren fruktose som eneste næringsstoff, og dermed har denne effekten lite praktisk relevans. Når fruktose inntas med glukose, som er mer praktisk relevant, ser det ut til at den mettende effekten reduseres. Tidspunkt for sukkerinntak, om sukkeret inntas alene eller sammen med et måltid eller om sukkeret inntas som rent sukker eller som komponent av en mat- eller drikkevare har stor betydning for studieresultatene.

På tross av den parallelle økningen i fedme og fruktoseinntak, er det ikke vitenskapelig dokumentasjon på at et normalt inntak av fruktose (ca. 50-60 g/dag) fører til fedme hos mennesker. Ut fra litteraturen presentert i denne oppgaven, ser det ut til at inntak under 100 g fruktose per dag ikke har signifikant effekt på kroppsvekten, når dette sammenliknes med inntak av andre sukkere eller stivelse (Livesey & Taylor 2008). Også her trenger man flere langtidsstudier for å kunne trekke solide konklusjoner. Fruktose vil som andre næringsstoffer bidra med energi, og dersom det totale energiinntaket overgår energiforbruket vil dette føre til vektøkning. Altså er energimengde og totalt inntak av sukker generelt viktigere enn type sukker.

10.7 Hvilke studier bør gjennomføres i fremtiden?

På tross av en stor mengde tilgjengelige studier, er det vanskelig å trekke noen generell konklusjon om fruktose kan bidra til kostrelaterede helseproblemer i større grad enn glukose. Til dels er dette vanskelig fordi effektene av fruktose varierer med mange ulike faktorer, og da særlig inntaksmengde. I tillegg er det for få humanstudier som omhandler denne problemstillingen, og tydelige mangler i forsøksmetodikk preger flere av disse studiene. Blant annet bør det tas hensyn til at tynntarmen har begrenset absorpsjonskapasitet for fruktose. I hoveddelen studiene inkludert i denne presentasjonen, har fruktoseinntaket vært høyt. Det bør derfor gjennomføres flere studier av et moderat fruktoseinntak over både kort og lang tid.

Helt sentralt i denne oppgaven står effektene fruktose har på DNL. Overraskende nok finnes det ingen studier der man på fullstendig tilfredsstillende måte undersøker andelen fruktose som vil gå inn i DNL under ulike betingelser. Slik kunnskap vil være helt nødvendig for å kunne si hvilke effekter fruktose kan ha eller ikke ha på kroppen. Effektene på både triglyseridnivå, kolesterolnivå, fettlever og insulinsignalisering vil være knyttet til i hvilken grad fruktose går inn i DNL. Det ser heller ikke ut til å finnes studier der DNL sammenliknes etter inntak av ren fruktose og sukrose. Slike studier må gjennomføres for at man skal få svar på hvilken type sukker som er minst disponerende for sykdom. Det vil også være viktig med flere studier der man ser på andre organers rolle i metabolismeringen av fruktose.

I Norge trengs det mer nøyaktige tall på gjennomsnittlig fruktoseinntak, samt kunnskap om hvem som spiser mest fruktose, og hvor mye disse spiser. Det er også viktig å kartlegge hvilke grupper av befolkningen som er mest sensitive for fruktose (og karbohydrater generelt), og hvor mye fruktose disse gruppene kan spise før det eventuelt vil ha negative helseeffekter.

Flere kliniske studier av sammenhengen mellom fruktoseinntak og både insulinresistens og høyt blodtrykk vil også være viktig. Ved undersøkelse av insulinresistens etter fruktoseinntak vil det også være viktig å måle lipidinnhold i leveren, for å finne ut om det er hold i teorien om at fruktoseindusert lipidakkumulering kan gi insulinresistens. Det vil også være svært viktig å finne ut om inntak av fruktose kan føre til høyere grad av inflammasjon enn andre næringsstoffer, samt om fruktose gir en sterkere eller svakere metthetsfølelse enn andre karbohydrater. Det bør også gjennomføres flere kontrollerte langtidsstudier på mennesker, der man undersøker effekten av fruktose på fedme.

10.8 Hvilket sukker er det teoretisk sett best å spise?

Hvis man uansett må spise sukker, er det av praktisk relevans hvilket sukker som er best å spise for å unngå ulike helseplager og livsstilssykdommer. Det er vanskelig å trekke noen solide konklusjoner om dette kun ut ifra studiene samlet i denne oppgaven. Hvis det med denne kunnskapen må foretas et valg om hvilket sukker som er best, vil dette antageligvis bli slik det er vist i tabell 5. Hovedårsaken til at sukrose/høyfruktosesirup ikke er valgt for noen av helsetilstandene, er at glukose øker absorpsjonskapasiteten for fruktose samt øker insulinnivået. Som beskrevet under kapittel 10.1.4, vil disse effektene kunne øke DNL. Årsakene til at fruktose er valgt som det best egnede sukkeret for å unngå fedme er høy relativ søthet, høy termogen effekt og tynntarmens begrensede absorpsjonskapasitet for ren fruktose. Årsaken til at glukose er valgt som det best egnede sukkeret for å unngå karsykdom, er at glukose ser ut til å gi minst økning i DNL i lever, noe som fører til mindre fettransport i blod. Fruktose er valgt som beste sukker for å unngå diabetes type 2 på grunn av lav GI-verdi og dermed lavt insulinnivå etter inntak. Valgene av sukkerer i den oppsatte tabellen er også foretatt ut fra hva som er blitt vist i dyre- og humanstudier referert i denne oppgaven, og en mer nøyaktig begrunnelse finnes under beskrivelsen av de ulike helsetilstandene. Imidlertid er det i praksis nærmest umulig å innta ren fruktose som eneste sukker fordi glukose, både i form av glukose som monosakkarid og stivelse, finnes i mange matvarer. Ved inntak av fruktose med glukose/stivelse blir effekten av fruktose mer lik effekten av sukrose. Anbefalingen om å spise fruktose som vist i tabell 5, vil kun gjelde for måltider der fruktose ikke inntas med glukose eller stivelse. Praktisk sett vil det dermed i mange tilfeller være bedre å velge glukose som sukker, fordi man da unngår kombinasjonen av glukose og fruktose. Om glukose eller sukrose er det dårligst egnede sukkeret for å unngå diabetes type 2 er usikkert.

Tabell 5. Oversikt over hvilket sukker man bør velge for å unngå noen av de ulike helseplagene. Dette gjelder kun når det gitte sukkeret inntas som eneste sukker (inkludert stivelse som glukose).

Tilstand/Sukker	Glukose	Fruktose	Sukrose/høyfruktosesirup
Fedme		X	
Karsykdom	X		
Diabetes type 2		X	

11. Konklusjon

Resultatene fra studiene i denne litteraturgjennomgangen indikerer at et normalt inntak av fruktose (< 50-60 g/dag) ikke er mer helseskadelig enn inntak av andre typer sukker. Derimot kan man ikke utelukke at et høyt fruktoseinntak (> 100 g/dag), særlig hvis dette skjer sammen med et høyt energiinntak av glukose/stivelse, kan ha negative helseeffekter gjennom *de novo* lipogenese. Hovedfokus i forebygging av kostrelaterte helseproblemer bør være å redusere det totale sukkerinntaket, ikke å erstatte ett sukker med et annet.

“Dosis sola facit venenum- Bare dosen bestemmer giften” - Paracelsus (1493-1541 e.Kr)

12. Litteraturliste

Aarsland, A., Chinkes, D. & Wolfe, R. R. (1997). Hepatic and whole-body fat synthesis in humans during carbohydrate overfeeding. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65 (6): 1774-1782.

Aarsland, A. & Wolfe, R. R. (1998). Hepatic secretion of VLDL fatty acids during stimulated lipogenesis in men. *Journal of Lipid Research*, 39 (6): 1280-1286.

Acheson, K. J., Schutz, Y., Bessard, T., Anantharaman, K., Flatt, J. P. & Jequier, E. (1988). Glycogen-storage capacity and *de novo* lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man. *American Journal of Clinical Nutrition*, 48 (2): 240-247.

Aeberli, I., Hochuli, M., Gerber, P. A., Sze, L., Murer, S. B., Tappy, L., Spinass, G. A. & Berneis, K. (2013). Moderate amounts of fructose consumption impair insulin sensitivity in healthy young men: a randomized controlled trial. *Diabetes care*, 36 (1): 150-156.

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. & Walter, P. (2008). *Molecular biology of the cell*. 5 utg.: Garland science.

Allen, R. J. L. & Leahy, J. S. (1966). Some effects of dietary dextrose, fructose liquid, glucose and sucrose in adult male rat. *British Journal of Nutrition*, 20 (2): 339-347.

Amar, J., Burcelin, R., Ruidavets, J. B., Cani, P. D., Fauvel, J., Alessi, M. C., Chamontin, B. & Ferrieres, J. (2008). Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87 (5): 1219-1223.

Anderson, G. H., Catherine, N. L. A., Woodend, D. M. & Wolever, T. M. S. (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 (5): 1023-1030.

Anderson, G. H. & Woodend, D. (2003). Consumption of sugars and the regulation of short-term satiety and food intake. *American Journal of Clinical Nutrition*, 78 (4): 843S-849S.

Aust-Agder kulturhistoriske senters innsamling av dagligvareemballasje. (1995-1996). *Dansukker 1kg sukker- Fakta om sukker*.

Ballinger, A. (2003). Gastric inhibitory polypeptide links overnutrition to obesity. *Gut*, 52 (3): 319-320.

Bansal, S., Buring, J. E., Rifai, N., Mora, S., Sacks, F. M. & Ridker, P. M. (2007). Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 298 (3): 309-316.

Bantle, J. P., Swanson, J. E., Thomas, W. & Laine, D. C. (1992). Metabolic effects of dietary fructose in diabetic subjects. *Diabetes Care*, 15 (11): 1468-1476.

- Bantle, J. P., Raatz, S. K., Thomas, W. & Georgopoulos, A. (2000). Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72 (5): 1128-1134.
- Bantle, J. P. (2009). Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes. *Journal of Nutrition*, 139 (6): S1263-S1268.
- Barrows, B. R. & Parks, E. J. (2006). Contributions of different fatty acid sources to very low-density lipoprotein-triacylglycerol in the fasted and fed states. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91 (4): 1446-1452.
- Basciano, H., Federico, L. & Adeli, K. (2005). Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism*, 2 (5).
- Beck-Nielsen, H., Pedersen, O. & Lindskov, H. O. (1980). Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 33 (2): 273-278.
- Beglinger, C. & Degen, L. (2006). Gastrointestinal satiety signals in humans - Physiologic roles for GLP-1 and PYY? *Physiology & Behavior*, 89 (4): 460-464.
- Bellomo, R. (2002). Bench-to-bedside review: Lactate and the kidney. *Critical Care*, 6 (4): 322-326.
- Bergheim, I., Weber, S., Vos, M., Kramer, S., Volynets, V., Kaserouni, S., McClain, C. J. & Bischoff, S. C. (2008). Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: Role of endotoxin. *Journal of Hepatology*, 48 (6): 983-992.
- Beyer, P. L., Caviar, E. M. & McCallum, R. W. (2005). Fructose intake at current levels in the United States may cause gastrointestinal distress in normal adults. *Journal of the American Dietetic Association*, 105 (10): 1559-1566.
- Bezerra, R. M. N., Ueno, M., Silva, M. S., Tavares, D. Q., Carvalho, C. R. O. & Saad, M. J. A. (2000). A high fructose diet affects the early steps of insulin action in muscle and liver of rats. *Journal of Nutrition*, 130 (6): 1531-1535.
- Bjorkman, O. & Felig, P. (1982). Role of the kidney in the metabolism of fructose in 60-hour fasted humans. *Diabetes*, 31 (6): 516-520.
- Bjorntorp, P. & Sjostrom, L. (1978). Carbohydrate storage in man - speculations and some quantitative considerations. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 27 (12): 1853-1865.
- Blaak, E. E. & Saris, W. H. M. (1996). Postprandial thermogenesis and substrate utilization after ingestion of different dietary carbohydrates. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 45 (10): 1235-1242.
- Blakely, S. R., Hallfrisch, J., Reiser, S. & Prather, E. S. (1981). Long-term effects of moderate fructose feeding on glucose-tolerance parameters in rats. *Journal of Nutrition*, 111 (2): 307-314.

- Bluher, S. & Mantzoros, C. S. (2009). Leptin in humans: lessons from translational research. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89 (3): 991S-997S.
- Bode, C., Durr, H. K. & Bode, J. C. (1981). Effect of fructose feeding on the activity of enzymes of glycolysis, gluconeogenesis, and the pentose-phosphate shunt in the liver and jejunal mucosa of rats. *Hormone and Metabolic Research*, 13 (7): 379-383.
- Bray, G. A. (2007). How bad is fructose? *American Journal of Clinical Nutrition*, 86 (4): 895-896.
- Broglio, F., Gottero, C., Prodam, F., Destefanis, S., Gauna, C., Me, E., Riganti, F., Vivenza, D., Rapa, A., Martina, V., *et al.* (2004). Ghrelin secretion is inhibited by glucose load and insulin-induced hypoglycaemia but unaffected by glucagon and arginine in humans. *Clinical Endocrinology*, 61 (4): 503-509.
- Brown, C. M., Dulloo, A. G., Yepuri, G. & Montani, J. P. (2008). Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 294 (3): R730-R737.
- Burns, S. P., Murphy, H. C., Iles, R. A., Bailey, R. A. & Cohen, R. D. (2000). Hepatic intralobular mapping of fructose metabolism in the rat liver. *Biochemical Journal*, 349: 539-545.
- Cammisotto, P. G. & Bendayan, M. (2007). Leptin secretion by white adipose tissue and gastric mucosa. *Histology and Histopathology*, 22 (2): 199-210.
- Cha, S. H., Wolfgang, M., Tokutake, Y., Chohnan, S. & Lane, M. D. (2008). Differential effects of central fructose and glucose on hypothalamic malonyl-CoA and food intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105 (44): 16871-16875.
- Champe, P. C., Harvey, R. A. & Ferrier, D. R. (2008). *Biochemistry*. 4 utg.: Lippincott Williams and Wilkins. 91-111,117-123, 137-140, 307-318 s.
- Chascione, C., Elwyn, D. H., Davila, M., Gil, K. M., Askanazi, J. & Kinney, J. M. (1987). Effect of carbohydrate intake on *de novo* lipogenesis in human adipose-tissue. *American Journal of Physiology*, 253 (6): 664-669.
- Chong, M. F. F., Fielding, B. A. & Frayn, K. N. (2007). Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85 (6): 1511-1520.
- Clement, K., Vaisse, C., Lahlou, N., Cabrol, S., Pelloux, V., Cassuto, D., Gormelen, M., Dina, C., Chambaz, J., Lacorte, J. M., *et al.* (1998). A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 392 (6674): 398-401.
- Cohen, A. M., Teitelba, A., Balogh, M. & Groen, J. J. (1966). Effect of interchanging bread and sucrose as main source of carbohydrate in a low fat diet on glucose tolerance curve of healthy volunteer subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 19 (1): 59-62.

- Cohen, J. C. & Schall, R. (1988). Reassessing the effects of simple carbohydrates on the serum triglyceride responses to fat meals. *American Journal of Clinical Nutrition*, 48 (4): 1031-1034.
- Connor, W. E. (1999). Harbingers of coronary heart disease: dietary saturated fatty acids and cholesterol. Is chocolate benign because of its stearic acid content? *The American journal of clinical nutrition* 70 (6): 951-952.
- Considine, R. V., Sinha, M. K., Heiman, M. L., Kriauciunas, A., Stephens, T. W., Nyce, M. R., Ohannesian, J. P., Marco, C. C., McKee, L. J., Bauer, T. L., *et al.* (1996). Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*, 334 (5): 292-295.
- Corcoran, M. P., Lamon-Fava, S. & Fielding, R. A. (2007). Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance: effect of dietary fatty acids and exercise. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85 (3): 662-677.
- Corpe, C. P., Basaleh, M. M., Affleck, J., Gould, G., Jess, T. J. & Kellett, G. L. (1996). The regulation of GLUT5 and GLUT2 activity in the adaptation of intestinal brush-border fructose transport in diabetes. *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology*, 432 (2): 192-201.
- Corpe, C. P., Burant, C. F. & Hoekstra, J. H. (1999). Intestinal fructose absorption: Clinical and molecular aspects. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 28 (4): 364-374.
- Couchepin, C., Le, K. A., Bortolotti, M., Da Encarnacao, J. A., Oboni, J. B., Tran, C., Schneiter, P. & Tappy, L. (2008). Markedly blunted metabolic effects of fructose in healthy young female subjects compared with male subjects. *Diabetes Care*, 31 (6): 1254-1256.
- Cox, C. L., Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., Graham, J. L., Hatcher, B., Griffen, S. C., Bremer, A. A., Berglund, L., McGahan, J. P., Keim, N. L., *et al.* (2012). Consumption of fructose- but not glucose-sweetened beverages for 10 weeks increases circulating concentrations of uric acid, retinol binding protein-4, and gamma-glutamyl transferase activity in overweight/obese humans. *Nutrition & Metabolism*, 9: 68.
- Crapo, P. A. & Kolterman, O. G. (1984). The metabolic effects of 2-week fructose feeding in normal subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 39 (4): 525-534.
- Crescenzo, R., Bianco, F., Falcone, I. & Coppola, P. (2012). Increased hepatic *de novo* lipogenesis and mitochondrial efficiency in a model of obesity induced by diets rich in fructose. *European Journal of Nutrition*, 52 (2): 537-545.
- Curry, D. L. (1989). Effects of mannose and fructose on the synthesis and secretion of insulin. *Pancreas*, 4 (1): 2-9.
- D'Angelo, G., Elmarakby, A. A., Pollock, D. M. & Stepp, D. W. (2005). Fructose feeding increases insulin resistance but not blood pressure in Sprague-Dawley rats. *Hypertension*, 46 (4): 806-811.

- Darzi, J., Frost, G. S. & Robertson, M. D. (2011). Postgraduate Symposium Do SCFA have a role in appetite regulation? *Proceedings of the Nutrition Society*, 70 (1): 119-128.
- Dekker, M. J., Su, Q. Z., Baker, C., Rutledge, A. C. & Adeli, K. (2010). Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 299 (5): E685-E694.
- Delarue, J., Normand, S., Pachiaudi, C., Beylot, M., Lamisse, F. & Riou, J. P. (1993). The contribution of naturally labeled C-13 fructose to glucose appearance in humans. *Diabetologia*, 36 (4): 338-345.
- Delbosc, S., Paizanis, E., Magous, R., Araiz, C., Dimo, T., Cristol, J. P., Cros, G. & Azay, J. (2005). Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat. *Atherosclerosis*, 179 (1): 43-49.
- Deopurkar, R., Ghanim, H., Friedman, J., Abuaysheh, S., Sia, C. L., Mohanty, P., Viswanathan, P., Chaudhuri, A. & Dandona, P. (2010). Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3. *Diabetes Care*, 33 (5): 991-997.
- Dey, D., Basu, D., Roy, S. S., Bandyopadhyay, A. & Bhattacharya, S. (2006). Involvement of novel PKC isoforms in FFA induced defects in insulin signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 246 (1-2): 60-64.
- Diabetesforbundet. (2012). *Diagnose diabetes*: diabetes.no. Tilgjengelig fra: <http://www.diabetes.no/Diagnose+diabetes.9UFRLM2j.ips> (lest 28.02.13).
- Diraison, F., Yankah, V., Letexier, D., Dusserre, E., Jones, P. & Beylot, M. (2003). Differences in the regulation of adipose tissue and liver lipogenesis by carbohydrates in humans. *Journal of Lipid Research*, 44 (4): 846-853.
- Douard, V. & Ferraris, R. P. (2008). Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 295 (2): E227-E237.
- Drevon, C. A., Blomhoff, R. & Bjørneboe, G.-E. A. (2007). *Mat og medisin*. 5 utg.: Høyskoleforlaget. 108-109 s.
- Duplain, H., Burcelin, R., Sartori, C., Cook, S., Egli, M., Lepori, M., Vollenweider, P., Pedrazzini, T., Nicod, P., Thorens, B., *et al.* (2001). Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, 104 (3): 342-345.
- Durnin, J. V. G. A. (1981). *Basal metabolic rate in man*. I: Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation on Energy and Protein Requirements (red.). www.fao.com. Tilgjengelig fra: <http://www.fao.org/docrep/MEETING/004/M2845E/M2845E00.HTM> (lest 01.03.13).

- Dyer, J., Wood, I. S., Palejwala, A., Ellis, A. & Shirazi-Beechey, S. P. (2002). Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 282 (2): G241-G248.
- Eiffert, K. C., McDonald, R. B. & Stern, J. S. (1991). High sucrose diet and exercise - effects on insulin-receptor function of 12-mo-old and 24-mo-old sprague-dawley rats. *Journal of Nutrition*, 121 (7): 1081-1089.
- Elliott, S. S., Keim, N. L., Stern, J. S., Teff, K. & Havel, P. J. (2002). Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *American Journal of Clinical Nutrition*, 76 (5): 911-922.
- English, P. J., Ghatei, M. A., Malik, I. A., Bloom, S. R. & Wilding, J. P. H. (2002). Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87 (6): 2984-2987.
- Exton, J. H. & Park, C. R. (1967). Control of gluconeogenesis in liver .i. general features of gluconeogenesis in perfused livers of rats. *Journal of Biological Chemistry*, 242 (11): 2622-2636.
- Faeh, D., Minehira, K., Schwarz, J. M., Periasami, R., Seongsu, P. & Tappy, L. (2005). Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic *de novo* lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*, 54 (7): 1907-1913.
- FAO. (2003). *Food energy – methods of analysis and conversion factors*. FAO food and nutrition paper. Tilgjengelig fra: <http://ftp.fao.org/docrep/fao/006/y5022e/y5022e00.pdf> (lest 10.03.13).
- Faure, P., Rossini, E., Lafond, J. L., Richard, M. J., Favier, A. & Halimi, S. (1997). Vitamin E improves the free radical defense system potential and insulin sensitivity of rats fed high fructose diets. *Journal of Nutrition*, 127 (1): 103-107.
- Folkehelseinstituttet. (2012). *Overvekt og fedme hos voksne - faktaark med statistikk*. Tilgjengelig fra: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=List_6212&Main_6157=6263:0:25,6306&MainContent_6263=6464:0:25,6307&List_6212=6218:0:25,6317:1:0:0:::0:0 (lest 07.02.13).
- Fox, I. H. & Kelley, W. N. (1972). Studies on mechanism of fructose-induced hyperuricemia in man. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 21 (8): 713-721.
- Frayn, K. N., Arner, P. & Yki-Jarvinen, H. (2006). Fatty acid metabolism in adipose tissue, muscle and liver in health and disease. I: Wagenmakers, A. J. M. (red.) *Essays in Biochemistry*, b. 42 *Essays in Biochemistry, Vol 42: The Biochemical Basis of the Health Effects of Exercise*, s. 89-103.
- Fried, S. K., Russell, C. D., Grauso, N. L. & Brolin, R. E. (1993). Lipoprotein-lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men. *Journal of Clinical Investigation*, 92 (5): 2191-2198.

- Frøvik, B. (2007). *Symptomer og malabsorpsjon hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet etter inntak av fruktose og sorbitol- en sammenligning av pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet og friske kontroller*. Masteroppgave: Universitetet i Bergen, Det medisinske fakultet. 21-24 s.
- Fujisawa, T., Riby, J. & Kretchmer, N. (1991). Intestinal absorption of fructose in the rat. *Gastroenterology*, 101 (2): 360-367.
- Funari, V. A., Herrera, V. L. M., Freeman, D. & Tolan, D. R. (2005). Genes required for fructose metabolism are expressed in Purkinje cells in the cerebellum. *Molecular Brain Research*, 142 (2): 115-122.
- Gersch, C., Palii, S. P., Kim, K. M., Angerhofer, A., Johnson, R. J. & Henderson, G. N. (2008). Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids*, 27 (8): 967-978.
- Giaccari, A., Sorice, G. & Muscogiuri, G. (2009). Glucose toxicity: The leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes - mechanisms and potentials for treatment. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 19 (5): 365-377.
- Gibson, P. R., Newnham, E., Barrett, J. S., Shepherd, S. J. & Muir, J. G. (2007). Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 25 (4): 349-363.
- Grant, A. M., Christie, M. R. & Ashcroft, S. J. H. (1980). Insulin release from human pancreatic-islets invitro. *Diabetologia*, 19 (2): 114-117.
- Gregor, M. F. & Hotamisligil, G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology*, 29: 415-445.
- Griffin, B. A., Freeman, D. J., Tait, G. W., Thomson, J., Caslake, M. J., Packard, C. J. & Shepherd, J. (1994). Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low-density-lipoprotein (LDL) subfractions - relative contribution of small, dense LDL to coronary heart-disease risk. *Atherosclerosis*, 106 (2): 241-253.
- Grigoresco, C., Rizkalla, S. W., Halfon, P., Bornet, F., Fontvieille, A. M., Bros, M., Dauchy, F., Tchobrousky, G. & Slama, G. (1988). Lack of detectable deleterious effects on metabolic control of daily fructose ingestion for 2-mo in NIDDM patients. *Diabetes Care*, 11 (7): 546-550.
- Grønneberg, T., Hannisdal, M., Pedersen, B. & Ringnes, V. (2002). *Kjemien stemmer*, b. 2: J. W. Cappelens forlag. 39 s.
- Guo, Z. K., Cella, L. K., Baum, C., Ravussin, E. & Schoeller, D. A. (2000). *De novo* lipogenesis in adipose tissue of lean and obese women: application of deuterated water and isotope ratio mass spectrometry. *International Journal of Obesity*, 24 (7): 932-937.

- Guss, J. L., Kissileff, H. R. & Pisunyer, F. X. (1994). Effects of glucose and fructose solutions on food-intake and gastric-emptying in nonobese women. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 267 (6): 1537-1544.
- Gwak, M. J., Chung, S. J., Kim, Y. J. & Lim, C. S. (2012). Relative sweetness and sensory characteristics of bulk and intense sweeteners. *Food Science and Biotechnology*, 21 (3): 889-894.
- Ha, V., Sievenpiper, J. L., de Souza, R. J., Chiavaroli, L., Wang, D. D., Cozma, A. I., Mirrahimi, A., Yu, M. E., Carleton, A. J., Dibuno, M., *et al.* (2012). Effect of fructose on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Hypertension*, 59 (4): 787-795.
- Hallfrisch, J., Ellwood, K. C., Michaelis, O. E., Reiser, S., Odorisio, T. M. & Prather, E. S. (1983a). Effects of dietary fructose on plasma-glucose and hormone responses in normal and hyperinsulinemic men. *Journal of Nutrition*, 113 (9): 1819-1826.
- Hallfrisch, J., Reiser, S. & Prather, E. S. (1983b). Blood lipid distribution of hyperinsulinemic men consuming 3 levels of fructose. *American Journal of Clinical Nutrition*, 37 (5): 740-748.
- Hallfrisch, J. (1990). Metabolic effects of dietary fructose. *Faseb Journal*, 4 (9): 2652-2660.
- Haub, S., Kanuri, G., Volynets, V., Brune, T., Bischoff, S. C. & Bergheim, I. (2010). Serotonin reuptake transporter (SERT) plays a critical role in the onset of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 298 (3): G335-G344.
- Havel, P. J. (2000). Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. *Proceedings of the Nutrition Society*, 59 (3): 359-371.
- Havel, P. J. (2005). Dietary fructose: Implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutrition Reviews*, 63 (5): 133-157.
- Hellerstein, M. K., Neese, R. A. & Schwarz, J. M. (1993). Model for measuring absolute rates of hepatic *de novo* lipogenesis and reesterification of free fatty-acids. *American Journal of Physiology*, 265 (5): E814-E820.
- Hellerstein, M. K. (1996). Synthesis of fat in response to alterations in diet: Insights from new stable isotope methodologies. *Lipids*, 31: S117-S125.
- Hellerstein, M. K., Schwarz, J. M. & Neese, R. A. (1996). Regulation of hepatic *de novo* lipogenesis in humans. *Annual Review of Nutrition*, 16: 523-557.
- Helsedirektoratet. (2009). Diabetes. Forebygging, diagnostikk og behandling (kortversjon). 3.
- Helsedirektoratet. (2011). Utvikling i norsk kosthold 2011. 4-11 s.
- Helsedirektoratet. (2013). Utviklingen i norsk kosthold 2012 6s.

- Henriksen, H. B. & Kolset, S. O. (2007). Sukkerforbruk og folkehelse. *Tidsskrift for den Norske Legeforening*, 127 (17): 2259-2262.
- Henry, R. R., Crapo, P. A. & Thorburn, A. W. (1991). Current issues in fructose metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 11: 21-39.
- Hirahatake, K. M., Meissen, J. K., Fiehn, O. & Adams, S. H. (2011). Comparative effects of fructose and glucose on lipogenic gene expression and intermediary metabolism in HepG2 liver cells. *Plos One*, 6 (11).
- Hoekstra, J. H. & van der Aker, J. H. L. (1996). Facilitating effect of amino acids on fructose and sorbitol absorption in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 23 (2): 118-124.
- Hollenbeck, C. B. (1993). Dietary fructose effects on lipoprotein metabolism and risk for coronary-artery disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 58 (5): S800-S809.
- Holzapfel, W. H., Haberer, P., Snel, J., Schillinger, U. & Huis in't Veld, J. H. J. (1998). Overview of gut flora and probiotics. *International Journal of Food Microbiology*, 41 (2): 85-101.
- Horton, J. D., Goldstein, J. L. & Brown, M. S. (2002). SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *Journal of Clinical Investigation*, 109 (9): 1125-1131.
- Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S. & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor-necrosis-factor-alpha - direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259 (5091): 87-91.
- Hua, Y., Clark, S., Ren, J. & Sreejayan, N. (2012). Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 23 (4): 313-319.
- Huang, J. S., Jia, Y. Z., Fu, T., Viswakarma, N., Bai, L., Rao, M. S., Zhu, Y. J., Borensztajn, J. & Reddy, J. K. (2012). Sustained activation of PPAR alpha by endogenous ligands increases hepatic fatty acid oxidation and prevents obesity in ob/ob mice. *Faseb Journal*, 26 (2): 628-638.
- Huang, Y. J., Fang, V. S., Juan, C. C., Chou, Y. C., Kwok, C. F. & Ho, L. T. (1997). Amelioration of insulin resistance and hypertension in a fructose-fed rat model with fish oil supplementation. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 46 (11): 1252-1258.
- Hudgins, L. C., Hellerstein, M. K., Seidman, C. E., Neese, R. A., Tremaroli, J. D. & Hirsch, J. (2000). Relationship between carbohydrate-induced hypertriglyceridemia and fatty acid synthesis in lean and obese subjects. *Journal of Lipid Research*, 41 (4): 595-604.
- Hudgins, L. C., Parker, T. S., Levine, D. M. & Hellerstein, M. K. (2011). A dual sugar challenge test for lipogenic sensitivity to dietary fructose. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96 (3): 861-868.

- Hugenholtz, J. (2008). The lactic acid bacterium as a cell factory for food ingredient production. *International Dairy Journal*, 18 (5): 466-475.
- Hwang, I. S., Ho, H., Hoffman, B. B. & Reaven, G. M. (1987). Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension*, 10 (5): 512-516.
- Jacobsen, D., Kjeldsen, S. E., Ingvaldsen, B., Lund, K. & Solheim, K. (2005). *Sykdomslære*, b. 274-276: Gyldendal.
- Jenkins, D. J. A., Wolever, T. M. S., Taylor, R. H., Barker, H., Fielden, H., Baldwin, J. M., Bowling, A. C., Newman, H. C., Jenkins, A. L. & Goff, D. V. (1981). Glycemic index of foods - a physiological-basis for carbohydrate exchange. *American Journal of Clinical Nutrition*, 34 (3): 362-366.
- Jensen, J., Rustad, P. I., Jensen, A. K. & Lai, Y. C. (2011). The Role of Skeletal Muscle Glycogen Breakdown for Regulation of Insulin Sensitivity by Exercise. *Frontiers in Physiology*, 2 (112).
- Jeukendrup, J. E., Saris, W. H. M. & Wagenmakers, A. J. M. (1998). Fat metabolism during exercise: A review Part I: Fatty acid mobilization and muscle metabolism. *International Journal of Sports Medicine*, 19 (4): 231-244.
- Johansson, L. (2012). *Norsk kosthold 1950-2011*: Regjeringen.no. Tilgjengelig fra: http://www.regjeringen.no/pages/38171580/LarsJohansson_Helsedirektoratet.pdf (lest 19.02.13).
- Johnson, R. J., Segal, M. S., Sautin, Y., Nakagawa, T., Feig, D. I., Kang, D. H., Gersch, M. S., Benner, S. & Sanchez-Lozada, L. G. (2007). Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular diseased. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86 (4): 899-906.
- Jones, H. F., Butler, R. N. & Brooks, D. A. (2011). Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 300 (2): G202-G206.
- Kahn, B. B. & Flier, J. S. (2000). Obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 106 (4): 473-481.
- Kanuri, G., Spruss, A., Wagnerberger, S., Bischoff, S. C. & Bergheim, I. (2011). Role of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) in the onset of fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 22 (6): 527-534.
- Kawahito, S., Kitahata, H. & Oshita, S. (2009). Problems associated with glucose toxicity: Role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World Journal of Gastroenterology*, 15 (33): 4137-4142.
- Kellett, G. L. & Brot-Laroche, E. (2005). Apical GLUT2 - A major pathway of intestinal sugar absorption. *Diabetes*, 54 (10): 3056-3062.

- Kelley, G. L., Allan, G. & Azhar, S. (2004). High dietary fructose induces a hepatic stress response resulting in cholesterol and lipid dysregulation. *Endocrinology*, 145 (2): 548-555.
- Kelsay, J. L., Behall, K. M. & Clark, W. M. (1974). Glucose, fructose, lactate and pyruvate in blood and lactate and pyruvate in parotid saliva in response to sugars with and without other foods. *American Journal of Clinical Nutrition*, 27 (8): 819-825.
- Kishi, K., Tanaka, T., Igawa, M., Takase, S. & Goda, T. (1999). Sucrase-isomaltase and hexose transporter gene expressions are coordinately enhanced by dietary fructose in rat jejunum. *Journal of Nutrition*, 129 (5): 953-956.
- Kneepkens, C. M. F., Vonk, R. J. & Fernandes, J. (1984). Incomplete intestinal-absorption of fructose. *Archives of Disease in Childhood*, 59 (8): 735-738.
- Koivisto, V. A. & Ykijarvinen, H. (1993). Fructose and insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes. *Journal of Internal Medicine*, 233 (2): 145-153.
- Kong, M. F., Chapman, I., Goble, E., Wishart, J., Wittert, G., Morris, H. & Horowitz, M. (1999). Effects of oral fructose and glucose on plasma GLP-1 and appetite in normal subjects. *Peptides*, 20 (5): 545-551.
- Kuusisto, J., Mikkola, J. P., Casal, P. P., Karhu, H., Varyrynen, J. & Salmi, T. (2005). Kinetics of the catalytic hydrogenation of D-fructose over a CuO-ZnO catalyst. *Chemical Engineering Journal*, 115 (1-2): 93-102.
- Lam, P. (2011). Effects of consuming dietary fructose versus glucose on *de novo* lipogenesis in overweight and obese human subjects. *Berkeley Scientific Journal*, 15 (2).
- Lane, M. D., Wolfgang, M., Cha, S. H. & Dai, Y. (2008). Regulation of food intake and energy expenditure by hypothalamic malonyl-CoA. *International Journal of Obesity*, 32: S49-S54.
- Lane, M. D. & Cha, S. H. (2009). Effect of glucose and fructose on food intake via malonyl-CoA signaling in the brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 382 (1): 1-5.
- Larsen, L. O. (2003). Hvorfor skal vi spare på sukkeret? *Aktuel Naturvidenskab* (3): 34-36.
- Laugerette, F., Vors, C., Geloën, A., Chauvin, M. A., Soulage, C., Lambert-Porcheron, S., Peretti, N., Alligier, M., Burcelin, R., Laville, M., *et al.* (2011). Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 22 (1): 53-59.
- Layden, B. T., Durai, V. & Lowe, J., W. L. (2010). G-protein-coupled receptors, pancreatic islets, and diabetes. , 3 (9).
- Le, K. A., Faeh, D., Stettler, R., Ith, M., Kreis, R., Vennathen, P., Boesch, C. R., Ravussin, E. & Tappy, L. (2006). A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting

insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 84 (6): 1374-1379.

Le, K. A., Ith, M., Kreis, R., Faeh, D., Bortolotti, M., Tran, C., Boesch, C. & Tappy, L. (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 (6): 1760-1765.

Lebovitz, H. E. (2001). Insulin resistance: definition and consequences. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 109: S135-S148.

Lecoultre, V., Benoit, R., Cariel, G., Schutz, Y., Millet, G. P., Tappy, L. & Schneiter, P. (2010). Fructose and glucose co-ingestion during prolonged exercise increases lactate and glucose fluxes and oxidation compared with an equimolar intake of glucose. *American Journal of Clinical Nutrition*, 92 (5): 1071-1079.

Leirvik, S. (2008). *Effekter av ligander til lever-X-reseptor (LXR) på lipidmetabolisme i humane skjelettmuskelceller ved normoglykemi og hyperglykemi*. Masteroppgave: Universitetet i Oslo. 10-17 s.

Lied, K. S. (2010). *Fruktose- sunnere enn sukker?* kk.no. Tilgjengelig fra: <http://www.kk.no/835210/fruktose-sunnere-enn-sukker> (lest 10.12.12).

Lindqvist, A., Baelemans, A. & Erlanson-Albertsson, C. (2008). Effects of sucrose, glucose and fructose on peripheral and central appetite signals. *Regulatory Peptides*, 150 (1-3): 26-32.

Litherland, G. J., Hajduch, E., Gould, G. W. & Hundal, H. S. (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.

Livesey, G. (2002). Thermogenesis associated with fermentable carbohydrate in humans, validity of indirect calorimetry, and implications of dietary thermogenesis for energy requirements, food energy and body weight. *International Journal of Obesity*, 26 (12): 1553-1569.

Livesey, G. & Taylor, R. (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.

Lund, K. (2011). *Bilde av fruktosepakke*. Tilgjengelig fra: <http://www.hammerfestlig.com/search?q=fruktose> (lest 15.03.13).

Lusis, A. J. (2000). Atherosclerosis. *Nature*, 407: 233-41.

Lustig, R. H. (2009). The Fructose Epidemic. *The Bariatrician*: 10-18.

Lustig, R. H. (2010). Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol. *Journal of the American Dietetic Association*, 110 (9): 1307-1321.

- Lustig, R. H., Schmidt, L. A. & Brindis, C. D. (2012). The toxic truth about sugar. *Nature*, 482 (7383): 27-29.
- Macdonald, I. (1966). Influence of fructose and glucose on serum lipid levels in men and pre- and postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 18 (5): 369-372.
- Madero, M., Perez-Pozo, S. E., Jalal, D., Johnson, R. J. & Sanchez-Lozada, L. G. (2011). Dietary Fructose and Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 13 (1): 29-35.
- Madsen, J. L., Linnet, J. & Rumessen, J. J. (2006). Effect of nonabsorbed amounts of a fructose-sorbitol mixture on small intestinal transit in healthy volunteers. *Digestive Diseases and Sciences*, 51 (1): 147-153.
- Mahler, R. J. & Adler, M. L. (1999). Type 2 diabetes mellitus: Update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84 (4): 1165-1171.
- Maiztegui, B., Borelli, M. I., Raschia, M. A., Del Zotto, H. & Gagliardino, J. I. (2009). Islet adaptive changes to fructose-induced insulin resistance: beta-cell mass, glucokinase, glucose metabolism, and insulin secretion. *Journal of Endocrinology*, 200 (2): 139-149.
- Marques-Lopes, I., Ansorena, D., Astiasaran, I., Forga, L. & Martinez, J. A. (2001). Postprandial *de novo* lipogenesis and metabolic changes induced by a high-carbohydrate, low-fat meal in lean and overweight men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 73 (2): 253-261.
- Mathews, C. K., Holde, v. K. E. & Ahern, K. G. (2000). *Biochemistry*. 3 utg.: Addison-Wesley. 459- 469, 488, 570-572 s.
- Mayes, P. A. (1993). Intermediary metabolism of fructose. *American Journal of Clinical Nutrition*, 58 (5): S754-S765.
- Mc Donald, P., Edwards, R. A., Greenhalgh, J. F. D., Morgan, C. A., Sinclair, L. A. & Wilkinson, R. G. (2011). *Animal nutrition*. 7 utg.: Pearson. 18-28, 262 s.
- McDevitt, R. M., Poppitt, S. D., Murgatroyd, P. R. & Prentice, A. M. (2000). Macronutrient disposal during controlled overfeeding with glucose, fructose, sucrose, or fat in lean and obese women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72 (2): 369-377.
- McDevitt, R. M., Bott, S. J., Harding, M., Coward, W. A., Bluck, L. J. & Prentice, A. M. (2001). *De novo* lipogenesis during controlled overfeeding with sucrose or glucose in lean and obese women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 74 (6): 737-746.
- McGarry, J. D., Leatherman, G. F. & Foster, D. W. (1978). Carnitine palmitoyltransferase i - site of inhibition of hepatic fatty-acid oxidation by malonyl-CoA. *Journal of Biological Chemistry*, 253 (12): 4128-4136.
- Mercola, J. (2012). *The Amazing Similarities Between this Toxic Sugar and Alcohol*
Mercola.com. Tilgjengelig fra:

<http://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2012/09/09/ethanol-alcohol-and-fructose.aspx> (lest 14.03.13).

Miller, A. & Adeli, K. (2008). Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Current Opinion in Gastroenterology*, 24 (2): 204-209.

Miller, M., Stone, N. J., Ballantyne, C., Bittner, V., Criqui, M. H., Ginsberg, H. N., Goldberg, A. C., Howard, W. J., Jacobson, M. S., Kris-Etherton, P. M., *et al.* (2011). Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*, 123 (20): 2292-2333.

Millo, H. & Werman, M. J. (2000). Hepatic fructose-metabolizing enzymes and related metabolites: Role of dietary copper and gender. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 11 (7-8): 374-381.

Mitchell, D. (2004). *Sugar Policies: Opportunity for Change*: The World Bank. Tilgjengelig fra: http://www-wds.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/IW3P/IB/2004/06/01/000009486_20040601165704/additional/128528322_20041117173100.pdf (lest 08.11.12).

Miyazaki, M., Dobrzyn, A., Man, W. C., Chu, K. K., Sampath, H., Kim, H. J. & Ntambi, J. N. (2004). Stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression is necessary for fructose-mediated induction of lipogenic gene expression by sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent and -independent mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*, 279 (24): 25164-25171.

Monetti, M., Levin, M. C., Watt, M. J., Sajan, M. P., Marmor, S., Hubbard, B. K., Stevens, R. D., Bain, J. R., Newgard, C. B., Farese, R. V., *et al.* (2007). Dissociation of hepatic steatosis and insulin resistance in mice overexpressing DGAT in the liver. *Cell Metabolism*, 6 (1): 69-78.

Montague, C. T., Farooqi, I. S., Whitehead, J. P., Soos, M. A., Rau, H., Wareham, N. J., Sewter, C. P., Digby, J. E., Mohammed, S. N., Hurst, J. A., *et al.* (1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 387 (6636): 903-908.

Morris, D. L. & Rui, L. Y. (2009). Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 297 (6): E1247-E1259.

Mueller, W. M., Gregoire, F. M., Stanhope, K. L., Mobbs, C. V., Mizuno, T. M., Warden, C. H., Stern, J. S. & Havel, P. J. (1998). Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Endocrinology*, 139 (2): 551-558.

Murphy, E. J. (2006). Stable isotope methods for the in vivo measurement of lipogenesis and triglyceride metabolism. *Journal of animal science*, 84: S94-S104.

- Musso, G., Gambino, R. & Cassader, M. (2010). Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*, 33 (10): 2277-2284.
- Nagai, Y., Yonemitsu, S., Erion, D. M., Iwasaki, T., Stark, R., Weismann, D., Dong, J. Y., Zhang, D. Y., Jurczak, M. J., Loffler, M. G., *et al.* (2009). The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 beta in the pathogenesis of fructose-induced insulin resistance. *Cell Metabolism*, 9 (3): 252-264.
- Nakagawa, T., Hu, H. B., Zharikov, S., Tuttle, K. R., Short, R. A., Glushakova, O., Ouyang, X., Feig, D. I., Block, E. R., Herrera-Acosta, J., *et al.* (2006). A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 290 (3): F625-F631.
- Narins, R. G., Weisberg, J. S. & Myers, A. R. (1974). Effects of carbohydrates on uric-acid metabolism. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 23 (5): 455-465.
- Nielsen, A. V. (2006). *Fedmefuskeren - et portræt*. information.dk. Tilgængelig fra: <http://www.information.dk/129022> (lest 15.03.13).
- Nilsson, L. H. & Hultman, E. (1974). Liver and muscle glycogen in man after glucose and fructose infusion. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 33 (1): 5-10.
- Nomura, K. & Yamanouchi, T. (2012). The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 23 (3): 203-208.
- Nordestgaard, B. G., Benn, M., Schnohr, P. & Tybjaerg-Hansen, A. (2007). Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA- Journal of the American Medical Association*, 298 (3): 299-308.
- Nutrition Programmes Service. Food and Nutrition Division of the FAO. (1997). *Is sugar pure, white and deadly?* Fiji/FAO Asia Pacific Sugar Conference. Tilgængelig fra: <http://www.fao.org/docrep/005/X0513E/x0513e07.htm> (lest 16.03.13).
- Nyby, M. D., Abedi, K., Smutko, V., Eslami, P. & Tuck, M. L. (2007). Vascular angiotensin type 1 receptor expression is associated with vascular dysfunction, oxidative stress and inflammation in fructose-fed rats. *Hypertension Research*, 30 (5): 451-457.
- Odegaard, J. I. & Chawla, A. (2013). Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*, 339 (6116): 172-177.
- Ottesen, R. (1989, 04.10). Ferskt brød døgnet rundt. *VG*, s. 17.
- Ouyang, X., Cirillo, P., Sautin, Y., McCall, S., Bruchette, J. L., Diehl, A. M., Johnson, R. J. & Abdelmalek, M. F. (2008). Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 48 (6): 993-999.
- Page, K. A., Chan, O., Arora, J., Belfort-DeAguiar, R., Dzuira, J., Roehmholdt, B., Cline, G. W., Naik, S., Sinha, R., Constable, T. R., *et al.* (2013). Effects of fructose vs glucose on

- regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *The Journal of the American Medical Association*, 309 (1).
- Park, D. Y., Ahn, Y. T., Huh, C. S., McGregor, R. A. & Choi, M. S. (2013). Dual probiotic strains suppress high fructose-induced metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 19 (2): 274-283.
- Park, O. J., Cesar, D., Faix, D., Wu, K., Shackleton, C. H. L. & Hellerstein, M. K. (1992). Mechanisms of fructose-induced hypertriglyceridemia in the rat - activation of hepatic pyruvate-dehydrogenase through inhibition of pyruvate-dehydrogenase kinase. *Biochemical Journal*, 282 (3): 753-757.
- Park, Y. M. K. & Yetley, E. A. (1993). Intakes and food sources of fructose in the United-states. *American Journal of Clinical Nutrition*, 58 (5): S737-S747.
- Parks, E. J., Skokan, L. E., Timlin, M. T. & Dingfelder, C. S. (2008). Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. *Journal of Nutrition*, 138 (6): 1039-1046.
- Pereira, J. N. & Jangaard, N. O. (1971). Different rates of glucose and fructose metabolism in rat liver tissue in vitro. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 20 (4): 392-400.
- Perez-Pozo, S. E., Schold, J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L. G., Johnson, R. J. & Lillo, J. L. (2010). Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *International Journal of Obesity*, 34 (3): 454-461.
- Perheentupa, J. & Raivio, K. (1967). Fructose-induced hyperuricæmia. *Lancet*, 290 (7515): A528.
- Petersen, K. F., Cline, G. W., Gerard, D. P., Magnusson, I., Rothman, D. L. & Shulman, G. I. (2001). Contribution of net hepatic glycogen synthesis to disposal of an oral glucose load in humans. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 50 (5): 598-601.
- Peterson, J., Bihain, B. E., Bengtssonolivecrona, G., Deckelbaum, R. J., Carpentier, Y. A. & Olivecrona, T. (1990). Fatty-acid control of lipoprotein-lipase - a link between energy-metabolism and lipid transport. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87 (3): 909-913.
- Pimentel, M., Lin, H. C., Enayati, P., Van den Burg, B., Lee, H. R., Chen, J. H., Park, S., Kong, Y. & Conklin, J. (2006). Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 290 (6): G1089-G1095.
- Pooranaperundevi, M., Sumiyabanu, M. S., Viswanathan, P., Sundarapandiyam, R. & Anuradha, C. V. (2010). Insulin resistance induced by high-fructose diet potentiates carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Toxicology and Industrial Health*, 26 (2): 89-104.

- Qin, B. L., Anderson, R. A. & Adeli, K. (2008). Tumor necrosis factor-alpha directly stimulates the overproduction of hepatic apolipoprotein B100-containing VLDL via impairment of hepatic insulin signaling. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 294 (5): G1120-G1129.
- Raben, A., Macdonald, I. & Astrup, A. (1997). Replacement of dietary fat by sucrose or starch: Effects on 14d *ad libitum* energy intake, energy expenditure and body weight in formerly obese and never-obese subjects. *International Journal of Obesity*, 21 (10): 846-859.
- Rayner, C. K., Park, H. S., Wishart, J. M., Kong, M. F., Doran, S. M. & Horowitz, M. (2000). Effects of intraduodenal glucose and fructose on antropyloric motility and appetite in healthy humans. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 278 (2): R360-R366.
- Reddy, J. K. & Rao, M. S. (2006). Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 290 (5): G852-G858.
- Reiser, S., Powell, A. S., Scholfield, D. J., Panda, P., Ellwood, K. C. & Canary, J. J. (1989). Blood-lipids, lipoproteins, apoproteins, and uric-acid in men fed diets containing fructose or high-amylose cornstarch. *American Journal of Clinical Nutrition*, 49 (5): 832-839.
- Riby, J. E., Fujisawa, T. & Kretchmer, N. (1993). Fructose absorption. *American Journal of Clinical Nutrition*, 58 (5): S748-S753.
- Rizkalla, S. W. (2010). Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutrition & Metabolism*, 7 (82).
- Rodin, J., Reed, D. & Jamner, L. (1988). Metabolic effects of fructose and glucose - implications for food-intake. *American Journal of Clinical Nutrition*, 47 (4): 683-689.
- Rodin, J. (1990). Comparative effects of fructose, aspartame, glucose, and water preloads on calorie and macronutrient intake. *American Journal of Clinical Nutrition*, 51 (3): 428-435.
- Rodin, J. (1991). Effects of pure sugar vs mixed starch fructose loads on food-intake. *Appetite*, 17 (3): 213-219.
- Roglans, N., Vila, L., Farre, M., Alegret, M., Sanchez, R. M., Vaquez-Carrera, M. & Laguna, J. C. (2007). Impairment of hepatic STAT-3 activation and reduction of PPAR alpha activity in fructose-fed rats. *Hepatology*, 45 (3): 778-788.
- Rose, A. J. & Richter, E. A. (2005). Skeletal muscle glucose uptake during exercise: How is it regulated? *Physiology*, 20 (4): 260-270.
- Rossetti, L., Giaccari, A. & DeFronzo, R. A. (1990). Glucose toxicity. *Diabetes Care*, 13 (6): 610-630.

- Rumessen, J. J. & Gudmandhoyer, E. (1986). Absorption capacity of fructose in healthy adults - comparison with sucrose and its constituent monosaccharides *Gut*, 27 (10): 1161-1168.
- Rutledge, A. C. & Adeli, K. (2007). Fructose and the metabolic syndrome: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutrition Reviews*, 65 (6): S13-S23.
- Saad, M. F., Khan, A., Sharma, A., Michael, R., Riad-Gabriel, M. G., Boyadjian, R., Jinagouda, S. D., Steil, G. M. & Kamdar, V. (1998). Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes*, 47 (4): 544-549.
- Sahebjam, H. & Scaletta, R. (1971). Effects of fructose infusion on lactate and uric acid metabolism. *Lancet*, 297 (7695): 366-369.
- Saltiel, A. R. & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414 (6865): 799-806.
- Samuel, V. T. (2011). Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 22 (2): 60-65.
- Samuel, V. T. & Shulman, G. I. (2012). Mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. *Cell*, 148 (5): 852-871.
- Sanchez-Lozada, L. G., Tapia, E., Jimenez, A., Bautista, P., Cristobal, M., Nepomuceno, T., Soto, V., Avila-Casado, C., Nakagawa, T., Johnson, R. J., *et al.* (2007). Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 292 (1): F423-F429.
- Schwarz, J. M., Schutz, Y., Froidevaux, F., Acheson, K. J., Jeanpretre, N., Schneider, H., Felber, J. P. & Jequier, E. (1989). Thermogenesis in men and women induced by fructose vs glucose added to a meal. *American Journal of Clinical Nutrition*, 49 (4): 667-674.
- Schwarz, J. M., Acheson, K. J., Tappy, L., Piolino, V., Muller, M. J., Felber, J. P. & Jequier, E. (1992). Thermogenesis and fructose metabolism in humans. *American Journal of Physiology*, 262 (5): E591-E598.
- Schwarz, J. M., Neese, R. A., Turner, S., Dare, D. & Hellerstein, M. K. (1995). Short-term alterations in carbohydrate energy intake in humans - Striking effects on hepatic glucose production, *de novo* lipogenesis, lipolysis, and whole-body fuel selection. *Journal of Clinical Investigation*, 96 (6): 2735-2743.
- Schwarz, J. M., Linfoot, P., Dare, D. & Aghajanian, K. (2003). Hepatic *de novo* lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *American Journal of Clinical Nutrition*, 77 (1): 43-50.

- Segal, M. S., Gollub, E. & Johnson, R. J. (2007). Is the fructose index more relevant with regards to cardiovascular disease than the glycemic index? *European Journal of Nutrition*, 46 (7): 406-417.
- Seppala-Lindroos, A., Vehkavaara, S., Hakkinen, A. M., Goto, T., Westerbacka, J., Sovijarvi, A., Halavaara, J. & Yki-Jarvinen, H. (2002). Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87 (7): 3023-3028.
- Shallenberger, R. S. (1978). Intrinsic chemistry of fructose. *Pure and Applied Chemistry*, 50 (11-1): 1409-1420.
- Shallenberger, R. S. (1993). *Taste Chemistry*: Blackie academic and professional. 199-209 s.
- Shapiro, A., Mu, W., Roncal, C., Cheng, K. Y., Johnson, R. J. & Scarpace, P. J. (2008). Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 295 (5): R1370-R1375.
- Sharkey, B. J. & Steven, G. E. (2006). *Sport physiology for coaches*, b. 10: Human kinetics. 128 s.
- Sharp, A. W. D. (1990). *Dictionary of Chemistry*. 2 utg.: Penguin. 181 s.
- Shrago, E., Glennon, J. A. & Gordon, E. S. (1971). Comparative aspects of lipogenesis in mammalian tissues. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 20 (1): 54-62.
- Shulman, G. I. (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 106 (2): 171-176.
- Sievenpiper, J. L., Carleton, A. J., Chatha, S., Jiang, H. Y., de Souza, R. J., Beyene, J., Kendall, C. W. C. & Jenkins, D. J. A. (2009). Heterogeneous effects of fructose on blood lipids in individuals with type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis of experimental trials in humans. *Diabetes Care*, 32 (10): 1930-1937.
- Sievenpiper, J. L., de Souza, R. J., Mirrahimi, A., Yu, M. E., Carleton, A. J., Beyene, J., Chiavaroli, L., Di Buono, M., Jenkins, A. L., Leiter, L. A., *et al.* (2012). Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 156 (4): 291-304.
- Silbernagel, G., Machann, J., Unmuth, S., Schick, F., Stefan, N., Haring, H. U. & Fritsche, A. (2011). Effects of 4-week very-high-fructose/glucose diets on insulin sensitivity, visceral fat and intrahepatic lipids: an exploratory trial. *British Journal of Nutrition*, 106 (1): 79-86.
- Simonsen, G. (2012). *Fruktose verre enn tilsatt sukker*. 27.09.12 utg. Forskning.no. Tilgjengelig fra: <http://www.forskning.no/artikler/2012/september/333853> (lest 10.03.12).

- Simonson, D. C., Tappy, L., Jequier, E., Felber, J. P. & DeFronzo, R. A. (1988). Normalization of carbohydrate-induced thermogenesis by fructose in insulin-resistant states. *American Journal of Physiology*, 254 (2): E201-E207.
- Sivitz, W. I., Walsh, S., Morgan, D., Donohoue, P., Haynes, W. & Leibel, R. L. (1998). Plasma leptin in diabetic and insulin-treated diabetic and normal rats. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 47 (5): 584-591.
- Slang, R. (2009). *Kartlegging av hyperglykemi hos intensivpasienter*. Masteroppgave: Universitet i Oslo. 18 s.
- Smith, L. H., Ettinger, R. H. & Seligson, D. (1953). A comparison of the metabolism of fructose and glucose in hepatic disease and diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*, 32 (4): 273-282.
- Soløy, M. (1988, 23.06.88). Spis mer brød og poteter! *Aftenposten, Aften*, s. 2.
- Song, D. Z., Hutchings, S. & Pang, C. C. Y. (2005). Chronic N-acetylcysteine prevents fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *European Journal of Pharmacology*, 508 (1-3): 205-210.
- Sosial- og helsedirektoratet. (2011). *Norske anbefalinger for ernæring og fysisk aktivitet*. 6 s.
- Spitzer, L. & Rodin, J. (1987). Effects of fructose and glucose preloads on subsequent food-intake. *Appetite*, 8 (2): 135-145.
- Splide, I. (2012). *Skadelig sukker*. Forskning.no. Tilgjengelig fra: <http://www.forskning.no/artikler/2012/februar/312319> (lest 10.03.12).
- Spruss, A., Kanuri, G., Wagnerberger, S., Haub, S., Bischoff, S. C. & Bergheim, I. (2009). Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *Hepatology*, 50 (4): 1094-1104.
- Stanhope, K., Griffen, S., Keim, N., Al, M., Otokozawa, S., Nakajima, K., Schaefer, E. J., Havel, P. J. & Krauss, R. M. (2007). Consumption of fructose-, but not glucose-sweetened beverages produces an atherogenic lipid profile in overweight/obese men and women. *Diabetes*, 56: A16-A17.
- Stanhope, K. L., Griffen, S. C., Bair, B. R., Swarbrick, M. M., Keim, N. L. & Havel, P. J. (2008). Twenty-four-hour endocrine and metabolic profiles following consumption of high-fructose corn syrup-, sucrose-, fructose-, and glucose-sweetened beverages with meals. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87 (5): 1194-1203.
- Stanhope, K. L. & Havel, P. J. (2008a). Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose, or high-fructose corn syrup. *American Journal of Clinical Nutrition*, 88 (6): 1733S-1737S.

Stanhope, K. L. & Havel, P. J. (2008b). Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Current Opinion in Lipidology*, 19 (1): 16-24.

Stanhope, K. L. & Havel, P. J. (2009). Fructose consumption: Considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. *Journal of Nutrition*, 139 (6): S1236-S1241.

Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., Keim, N. L., Griffen, S. C., Bremer, A. A., Graham, J. L., Hatcher, B., Cox, C. L., Dyachenko, A., Zhang, W., *et al.* (2009). Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *Journal of Clinical Investigation*, 119 (5): 1322-1334.

Stanhope, K. L., Bremer, A. A., Medici, V., Nakajima, K., Ito, Y., Nakano, T., Chen, G. X., Fong, T. H., Lee, V., Menorca, R. I., *et al.* (2011). Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96 (10): E1596-E1605.

Stanhope, K. L. (2012). Role of fructose-containing sugars in the epidemics of obesity and metabolic syndrome. *Annual Review of Medicine*, 63: 329-343.

Stanley, S., Wynne, K., McGowan, B. & Bloom, S. (2005). Hormonal regulation of food intake. *Physiological Reviews*, 85 (4): 1131-1158.

Storlien, L. H., Kraegen, E. W., Jenkins, A. B. & Chisholm, D. J. (1988). Effects of sucrose vs starch diets on *in vivo* insulin action, thermogenesis, and obesity in rats. *American Journal of Clinical Nutrition*, 47 (3): 420-427.

Strawford, A., Antelo, F., Christiansen, M. & Hellerstein, M. K. (2004). Adipose tissue triglyceride turnover, *de novo* lipogenesis, and cell proliferation in humans measured with (H₂O)-H-2. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 286 (4): E577-E588.

Stumvoll, M., Goldstein, B. J. & van Haeften, T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, 365 (9467): 1333-1346.

Sun, S. Z. & Empie, M. W. (2012). Fructose metabolism in humans - what isotopic tracer studies tell us. *Nutrition & Metabolism*, 9 (89).

Sundhedsstyrelsen. (1999). *Overvægt og fedme*: www.sst.dk. Tilgængelig fra: <http://www.sst.dk/publ/publ1999/fedme/Default.htm> (lest 23.03.13).

Sunehag, A. L., Toffolo, G., Treuth, M. S., Butte, N. F., Cobelli, C., Bier, D. M. & Haymond, M. W. (2002). Effects of dietary macronutrient content on glucose metabolism in children. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87 (11): 5168-5178.

Swanson, J. E., Laine, D. C., Thomas, W. & Bantle, J. P. (1992). Metabolic effects of dietary fructose in healthy-subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 55 (4): 851-856.

Swarbrick, M. M., Stanhope, K. L., Elliott, S. S., Graham, J. L., Krauss, R. M., Christiansen, M. P., Griffen, S. C., Keim, N. L. & Havel, P. J. (2008). Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks increases postprandial triacylglycerol and apolipoprotein-B concentrations in overweight and obese women. *British Journal of Nutrition*, 100 (5): 947-952.

Tappy, L., Randin, J. P., Felber, J. P., Chiolero, R., Simonson, D. C., Jequier, E. & DeFronzo, R. A. (1986). Comparison of thermogenic effect of fructose and glucose in normal humans. *American Journal of Physiology*, 250 (6): E718-E724.

Tappy, L. & Le, K. A. (2010). Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiological Reviews*, 90 (1): 23-46.

Tappy, L. & Le, K. A. (2012). Does fructose consumption contribute to non-alcoholic fatty liver disease? *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 36 (6): 554-560.

Teff, K. L., Elliott, S. S., Tschop, M., Kieffer, T. J., Rader, D., Heiman, M., Townsend, R. R., Keim, N. L., D'Alessio, D. & Havel, P. J. (2004). Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89 (6): 2963-2972.

Teff, K. L., Grudziak, J., Townsend, R. R., Dunn, T. N., Grant, R. W., Adams, S. H., Keim, N. L., Cummings, B. P., Stanhope, K. L. & Havel, P. J. (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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94 (5): 1562-1569.

Thommessen, M. & Krogh, L. (2001). *Ernæringsleksikon*: Bks forlag. 102 s.

Thorburn, A. W., Crapo, P. A., Beltz, W. F., Wallace, P., Witztum, J. L. & Henry, R. R. (1989a). Lipid-metabolism in non-insulin-dependent diabetes - effects of long-term treatment with fructose-supplemented mixed meals. *American Journal of Clinical Nutrition*, 50 (5): 1015-1022.

Thorburn, A. W., Storlien, L. H., Jenkins, A. B., Khouri, S. & Kraegen, E. W. (1989b). Fructose-induced *in vivo* insulin resistance and elevated plasma triglyceride levels in rats. *American Journal of Clinical Nutrition*, 49 (6): 1155-1163.

Thurston, J. H., Jones, E. M. & Hauhart, R. E. (1974). Decrease and inhibition of liver-glycogen phosphorylase after fructose - experimental model for study of hereditary fructose intolerance. *Diabetes*, 23 (7): 597-604.

Tilg, H. & Kaser, A. (2011). Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *Journal of Clinical Investigation*, 121 (6): 2126-2132.

- Timlin, M. T. & Parks, E. J. (2005). Temporal pattern of *de novo* lipogenesis in the postprandial state in healthy men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81 (1): 35-42.
- Totland, T. H., Kjerpeseth, B. M., Lundberg-Hallén, N., Helland-Kigen, K. M., Lund-Blix, N. A., Myhre, J. B., Johansen, A. M. W., Løken, E. B. & Andersen, L. F. (2012). *Norkost 3*. Universitetet i Oslo, Mattilsynet & Helsedirektoratet (red.). 8-21, 43, 57-62 s.
- Tounian, P., Schneiter, P., Henry, S., Jequier, E. & Tappy, L. (1994). Effects of infused fructose on endogenous glucose-production, gluconeogenesis, and glycogen-metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 267 (5): E710-E717.
- Tran, C., Jacot-Descombes, D., Lecoultré, V., Fielding, B. A., Carrel, G., Le, K. A., Schneiter, P., Bortolotti, M., Frayn, K. N. & Tappy, L. (2010). Sex differences in lipid and glucose kinetics after ingestion of an acute oral fructose load. *British Journal of Nutrition*, 104 (8): 1139-1147.
- Tran, L. T., Yuen, V. G. & McNeill, J. H. (2009). The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 332 (1-2): 145-159.
- Truswell, A. S., Seach, J. M. & Thorburn, A. W. (1988). Incomplete absorption of pure fructose in healthy-subjects and the facilitating effect of glucose. *American Journal of Clinical Nutrition*, 48 (6): 1424-1430.
- Tsai, J., Zhang, R. N., Qiu, W., Su, Q. Z., Naples, M. & Adeli, K. (2009). Inflammatory NF-kappa B activation promotes hepatic apolipoprotein B100 secretion: evidence for a link between hepatic inflammation and lipoprotein production. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 296 (6): G1287-G1298.
- Turner, J. L., Bierman, E. L., Brunzell, J. D. & Chait, A. (1979). Effect of dietary fructose on triglyceride transport and glucoregulatory hormones in hypertriglyceridemic men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 32 (5): 1043-1050.
- United States Department of Agriculture. (2012). *National nutrient database for standard reference*.
<http://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/list?fg=&man=&facet=&count=&max=&sort=&qlookup=&offset=&format=Full&new=>
- Utzschneider, K. M. & Kahn, S. E. (2006). Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91 (12): 4753-4761.
- Uysal, K. T., Wiesbrock, S. M., Marino, M. W. & Hotamisligil, G. S. (1997). Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature*, 389 (6651): 610-614.

- Vedala, A., Wang, W., Neese, R. A., Christiansen, M. P. & Hellerstein, M. K. (2006). Delayed secretory pathway contributions to VLDL-triglycerides from plasma NEFA, diet, and *de novo* lipogenesis in humans. *Journal of Lipid Research*, 47 (11): 2562-2574.
- Vos, M. B., Kimmons, J. E., Gillespie, C., Welsh, J. & Blanck, H. M. (2008). Dietary fructose consumption among US children and adults: The third national health and nutrition examination survey. *The medscape journal of medicine*, 10 (7).
- Vozzo, R., Baker, B., Wittert, G. A., Wishart, J. M., Morris, H., Horowitz, M. & Chapman, I. (2002). Glycemic, hormone, and appetite responses to monosaccharide ingestion in patients with type 2 diabetes. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 51 (8): 949-957.
- Wang, C. C. L., Goalstone, M. L. & Draznin, B. (2004). Perspectives in diabetes - Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes*, 53 (11): 2735-2740.
- Wang, J. L., Obici, S., Morgan, K., Barzilai, N., Feng, Z. H. & Rossetti, L. (2001). Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes*, 50 (12): 2786-2791.
- Warwick, Z. S. & Weingarten, H. P. (1994). Dynamics of intake suppression after a preload - role of calories, volume, and macronutrients. *American Journal of Physiology*, 266 (4): R1314-R1318.
- Wei, Y. R. & Pagliassotti, M. J. (2004). Hepatospecific effects of fructose on c-jun NH2-terminal kinase: implications for hepatic insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 287 (5): E926-E933.
- Wei, Y. R., Wang, D. & Pagliassotti, M. J. (2005). Fructose selectively modulates c-jun N-terminal kinase activity and insulin signaling in rat primary hepatocytes. *Journal of Nutrition*, 135 (7): 1642-1646.
- Wei, Y. R., Wang, D., Topczewski, F. & Pagliassotti, M. J. (2007). Fructose-mediated stress signaling in the liver: implications for hepatic insulin resistance. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 18 (1): 1-9.
- White, J. S. (2008). Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't. *American Journal of Clinical Nutrition*, 88 (6): 1716S-1721S.
- Widerøe, T. E. (2010). Kaptein Vom - hadde han bare podagra? *Tidsskrift for den Norske Legerforening*, 130 (24): 2476-2478.
- Wolfgang, M. J., Cha, S. H., Sidhaye, A., Chohnan, S., Cline, G., Shulman, G. I. & Lane, M. D. (2007). Regulation of hypothalamic malonyl-CoA by central glucose and leptin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104 (49): 19285-19290.

- Wong, J. M. W., de Souza, R., Kendall, C. W. C., Emam, A. & Jenkins, D. J. A. (2006). Colonic health: Fermentation and short chain fatty acids. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 40 (3): 235-243.
- Woods, H. G., Eggleston, L. V. & Krebs, H. A. (1970). Cause of hepatic accumulation of fructose 1-phosphate on fructose loading. *Biochemical Journal*, 119 (3): 501-510.
- Woods, S. C. (2005). Signals that influence food intake and body weight. *Physiology & Behavior*, 86 (5): 709-716.
- Wright, D. W., Hansen, R. I., Mondon, C. E. & Reaven, G. M. (1983). Sucrose-induced insulin resistance in the rat - modulation by exercise and diet. *American Journal of Clinical Nutrition*, 38 (6): 879-883.
- Wrolstad, R. E. (2012). *Food carbohydrate chemistry*. 1 utg.: John Wiley & Sons. 35- 39 s.
- Wyller, v. B. (2009). *Det syke mennesket 3*. Mikrobiologi, patofysiologi, farmakologi, klinisk medisin: Akribes. 128 s.
- Yabe, D. & Seino, Y. (2011). Two incretin hormones GLP-1 and GIP: Comparison of their actions in insulin secretion and beta cell preservation. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 107 (2): 248-256.
- Yee, J. K., Lee, W. N. P., Han, G., Ross, M. G. & Desai, M. (2011). Organ-specific alterations in fatty acid *de novo* synthesis and desaturation in a rat model of programmed obesity. *Lipids in Health and Disease*, 10 (72).
- Yudkin, J. (1972). Sucrose and cardiovascular disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, 31 (3): 331-337.
- Östenson, C.-G., Birkeland, K. & Henriksson, J. (2009). *Diabetes mellitus- type 2*. Aktivitetshåndboken - fysisk aktivitet i forebygging og behandling: Helsedirektoratet. 294-302 s.
- Øyri, A. (2007). *Norsk medisinsk ordbok*. 8 utg.: Det norske samlaget. 350 s.