

果糖與代謝症候群

林穎正 吳達仁 歐弘毅

國立成功大學附設醫院 內科部內分泌新陳代謝科

摘要

近年來由於人類飲食習慣的改變，糖的攝取大量增加。糖除了提供甜味，本身缺乏營養價值，大量攝取糖分更增加熱量來源。大型的流行病學研究顯示，糖分的攝取跟肥胖、代謝症候群以及心血管疾病有關，甚至在調整了體重與常見之心血管風險因子後，糖分的攝取仍會增加心血管疾病相關死亡率。

除了提供熱量以外，糖分更因為含有大量的果糖分子(fructose)，而成為科學研究的焦點。相較於葡萄糖，果糖分子的代謝不受到能量狀態的調控。大量的果糖分子在肝臟中代謝，容易造成肝臟內生性脂質合成(de novo lipogenesis)以及消耗大量三磷酸腺苷(ATP)。三磷酸腺苷的快速消耗會進一步造成細胞內尿酸堆積以及透過丙二醯基輔酶A(malonyl CoA)影響食慾中樞。細胞內尿酸升高則造成氧化壓力上升、脂肪堆積以及胰島素阻抗性增加。除了透過丙二醯基輔酶A影響食慾外，果糖還會影響局部腦血流造成食慾的上升。基於糖分對於人體的各種不良影響，更積極限制糖分的攝取將是健康的選擇。

關鍵詞：果糖(Fructose)
高果糖液(High fructose corn syrup)
肝臟內生性脂質合成(De novo lipogenesis)
尿酸(Uric acid)
丙二醯基輔酶A (Malonyl CoA)

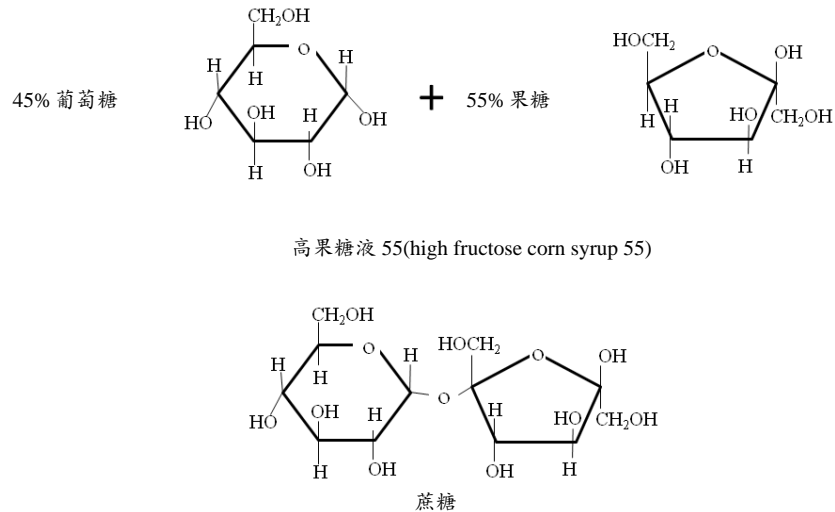
前言

糖的攝取乃是現代人熱量的來源之一。不同於多醣的澱粉類，飲食中糖的來源，主要為雙醣的蔗糖與高果糖液(high fructose corn syrup)(圖一)。其中蔗糖與高果糖液皆含有約等比例的葡萄糖與果糖分子。糖被廣泛的添加在含糖飲料、甜點或是其他食品中，為食品加入甜味。然而在肥胖及代謝症候群等疾病盛行率增加的現代社會中，糖分的攝取也逐漸成為科學

家關注的焦點。

美國心臟醫學會(American Heart Association)建議成人每人每天的糖分攝取應少於100-150克¹。而世界衛生組織(World Health Organization, WHO)則在2014年5月，公開徵求糖份攝取的新準則(public consultation on draft sugars guideline)，並且研擬從原本建議每天糖分攝取最多佔總熱量10%，減半為總熱量的5%²。

從流行病學及臨床試驗可以發現，糖份的攝取與體重增加、糖尿病、血脂異常、高血壓



圖一：以市面上常用的高果糖液 55 為例，內含有 55% 的果糖分子與 45% 葡萄糖分子。蔗糖則含有一比一的果糖分子與葡萄糖分子。

以及心血管疾病有顯著相關³。近期的前瞻性世代研究進一步發現，在調整了體重與常見的心血管風險因子之後，糖攝取增加仍會增加心血管疾病相關的死亡率³。

果糖代謝不同於葡萄糖

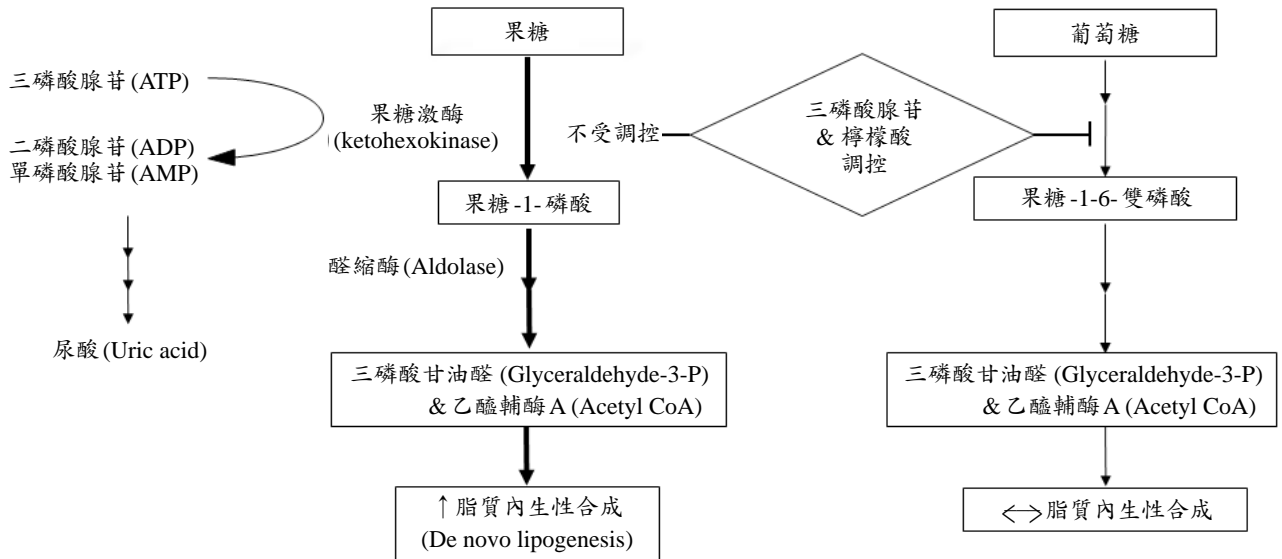
飲食中糖的主要來源為蔗糖與高果糖液，兩者皆含有約等比例的葡萄糖分子與果糖分子。葡萄糖是可供人體內主要器官利用的能量來源，葡萄糖分子的代謝，不僅受到三磷酸腺苷(ATP)及檸檬酸(citrate)的調控，在糖代謝過程中作為葡萄糖感受器(sensor)的葡萄糖激酶(glucokinase)基因之表現，也會受到胰島素的調控。因此，葡萄糖分子的代謝會受到細胞內能量狀態的影響，有著嚴密的調控。相較之下，果糖分子經由果糖激酶(fructokinase，亦稱為ketoheokinase，KHK)在肝臟中代謝(圖二)。在此步驟中，果糖激酶並不受三磷酸腺苷調控，因此缺少類似葡萄糖分子代謝的負回饋機制。同時果糖激酶本身活性高，使得果糖分子得以快速地代謝成下游產物。因此，果糖的代謝過程並無嚴密的調控機制⁴，這也是為何攝取果糖會造成不同於葡萄糖的代謝異常之關鍵^{8,9}。也因此，近來果糖分子成為探討糖份對人體影響的焦點。在臨床的研究發現，果糖確實會影響

飯後血糖、胰島素抗性及三酸甘油酯等代謝症候群的相關因子^{5,6}。2009年 Stanhope 等人在體重過重與肥胖的成人，長達 10 週的對照試驗中證實，相較於攝取葡萄糖分子的對照組，攝取相等熱量(佔每日攝取總熱量 25%)果糖分子的實驗組更容易觀察到血脂異常、肝臟內生性脂質合成(de novo lipogenesis)以及胰島素抗性的增加⁷。

果糖對代謝的不良影響

肝臟內主要有兩種果糖激酶(KHK-A與KHK-C)，其中KHK-C可快速代謝果糖分子而消耗大量三磷酸腺苷；相較之下，KHK-A代謝果糖分子的速度則較為緩慢。在Ishimoto等人的小鼠研究中，同時剔除KHK-A及KHK-C並不會在餵食果糖分子之後產生代謝症候群或脂肪肝；相對地，僅剔除KHK-A基因而保留KHK-C時，在餵食等量的果糖後，代謝症候群與脂肪肝惡化變得更加顯著¹⁰。另外，在人類身上也可以看到相似的結果：例如罹患第一型肝醣儲積症(glycogen storage disease I)病人，果糖激酶的活性增加¹¹，在攝取果糖之後，更容易造成代謝症候群。

因此，果糖激酶活化後，推測可能會經由下游代謝產物對人體產生若干影響。目前提出



圖二：果糖分子的代謝不同於葡萄糖分子，不會受到三磷酸腺苷以及檸檬酸的調控，因而造成 3-磷酸甘油醛與乙醯輔酶 A 等分子濃度上升，促進肝臟脂質的內生性合成。而果糖分子經過果糖激酶的代謝，會大量消耗三磷酸腺苷，上升雙磷酸腺苷的濃度，進一步造成細胞內尿酸濃度的上升。

的可能機轉有：

1. 果糖分子代謝產生過多的磷酸三碳糖 (triose-phosphate)，增加肝臟內生性脂質合成 (de novo lipogenesis)。
2. 經由果糖激酶的活化，消耗大量三磷酸腺苷，造成：
 - A. 細胞內尿酸 (uric acid) 濃度上升，造成三酸甘油脂的堆積以及胰島素抗性的增加。
 - B. 細胞內丙二醯基輔酶 A (malonyl CoA) 的濃度上升，造成對於食慾中樞的影響。

果糖會增加肝臟內生性脂質合成 (De novo lipogenesis)

過去的研究顯示，果糖分子不受到能量狀態的調控，導致果糖分子相較於葡萄糖分子，更可能在不受調控的狀況下，被轉化為乙醯輔酶 A (acetyl CoA) 與 3-磷酸甘油醛 (glyceraldehyde 3-P) 等磷酸三碳糖 (圖二)。這些磷酸三碳糖的堆積，會進一步導致肝臟脂質的內生性合成^{12,13}。經由 C¹³ 標記的實驗也證實，這些來自於果糖分子代謝的磷酸三碳糖，不僅會合成脂質，也會造成三酸甘油脂濃度上升^{14,15}。Livesey 等人的整合分析 (meta-analysis) 就發現，當每人每天攝

取大於 50 克的果糖分子，就會上升餐後的三酸甘油脂濃度¹⁶。

果糖代謝後會消耗大量三磷酸腺苷 (ATP)，產生尿酸與氧化壓力

果糖不受調控的大量代謝，會使得肝細胞內的三磷酸腺苷濃度下降。因為果糖激酶被活化而造成的下游反應，會造成若干代謝的影響，這也是科學界研究果糖分子對於人體影響的主要機制。

過去的研究發現，果糖分子的代謝步驟中，會快速消耗三磷酸腺苷，因而造成細胞內尿酸濃度的上升 (圖二)¹⁸。美國的大型前瞻性世代研究「第三次全國健康和營養調查」(Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) 已經證實，含糖飲料的攝取會使得尿酸濃度上升¹⁹。而尿酸濃度上升，則可能跟果糖分子所造成的代謝症候群有關。

Johnson 等人發現，細胞內的尿酸濃度上升，可能導致血管內皮細胞、平滑肌細胞、脂肪細胞、肝細胞以及腎小管細胞的 NADPH oxidase 活化，造成氧化爆起作用 (oxidative burst)，並且進一步造成三酸甘油脂累積²⁰。

而在Lanaspa等人的人類肝癌細胞株HepG2研究中²¹則發現。以基因靜默(gene silencing)技術降低HepG2細胞中果糖分子代謝過程中第二個酵素(圖二)-醛縮酶(aldolase)的表現量後發現，雖然果糖分子本身沒有辦法代謝形成磷酸三碳糖以進一步合成脂質，但卻仍可觀察到細胞內三酸甘油脂的堆積。作者進一步證實，細胞內尿酸濃度上升活化NADPH oxidase，造成氧化壓力(oxidative stress)上升，進而導致肝細胞中脂肪堆積以及胰島素抗性增加，是主要的致病機轉。

至於氧化壓力如何造成三酸甘油脂上升？氧化壓力會降低烏頭酸(aconitase-2)的活性，aconitase-2為檸檬酸循環的酵素之一，當其活性降低，檸檬酸(citrate)就會累積。當過多的檸檬酸累積，脂肪酸合成酶(fatty acid synthase)的活性就會上升，導致脂質的合成²¹。

除了活化NADPH oxidase外，尿酸也會造成自由基、alkylating species以及抑制內皮細胞一氧化氮(NO)的製造，進而影響脂肪酸氧化作用(fatty acid oxidation)，進一步造成脂肪堆積^{22,23}。此外，氧化壓力也會進一步造成脂肪組織局部發炎反應，導致胰島素抗性的增加²⁴。

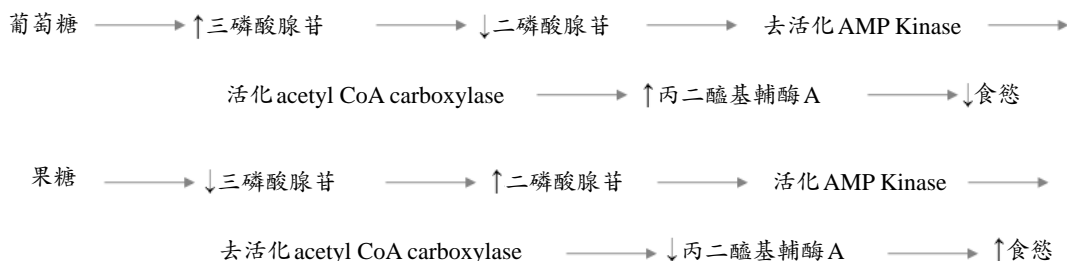
另一方面，動物實驗也證實，降低尿酸濃度可以改善肝細胞脂肪的堆積^{25,26}以及改善胰島素抗性²⁷。小規模的人體試驗也發現，在心臟衰竭的病人，使用benzbromazone來降低血中尿酸濃度，可以改善胰島素抗性²⁸。而Dogan等人針對血壓正常的糖尿病患者所做的研究則顯示，降低尿酸可以改善糖化血色素(HbA1c)。然而，目前仍缺乏相關大型的人體試驗²⁹。

果糖代謝與丙二醯基輔酶(Malonyl CoA)

過去的研究指出，中樞神經系統中丙二醯基輔酶跟食慾中樞有密切的關係。Loftus等人發現給予老鼠脂肪合酶抑制劑(fatty acid synthase inhibitors)會造成食量的減少，進一步發現丙二醯基輔酶跟食慾的密切關聯³⁰。基礎研究顯示，不論是胰島素、瘦素(leptin)³¹、脂締素(adiponectin)³²、飢餓素(ghrelin)³³等等食慾相關的分子，在中樞神經系統，皆透過丙二醯基輔酶來進一步影響食慾。人體內丙二醯基輔酶主要經由葡萄糖分子代謝而產生(圖三)³⁴。當腦中的葡萄糖濃度上升，丙二醯基輔酶濃度上升，食慾會跟著下降。相反地，當果糖濃度上升，丙二醯基輔酶濃度則會下降而導致食慾增加^{30,35}。一般認為丙二醯基輔酶在下視丘是透過卡尼丁結合酵素轉化酶1(Carnitine palmitoyltransferase 1)做為其下游的神經傳導，至於其確切的機制，則需更多的研究證實³⁴。

果糖代謝與局部腦血流

2013年Page等人發現在健康受試者喝下含75克的純果糖之後，下視丘的局部腦血流(regional cerebral blood flow)與喝下75克的純葡萄糖，有顯著的差異³⁶。研究中也發現，喝下75克的純葡萄糖，飽足感會上升；而喝下75克的純果糖，飽足感則不會上升。此外，喝下純果糖的受試者血液中胰島素與腸泌素(incretin)-昇糖素類似勝肽(glucagon-like polypeptide 1, GLP-1)的濃度明顯低於喝下純葡萄糖的對照



圖三：在中樞神經系統，葡萄糖代謝造成三磷酸腺苷濃度上升以及雙磷酸腺苷濃度下降，進一步去活化雙磷酸腺苷激酶(AMP kinase)，以及活化乙醯輔酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase)，造成丙二醯基輔酶A(malonyl CoA)濃度上升，食慾下降。反之，果糖分子則是造成三磷酸腺苷濃度下降，最後造成食慾上升。

組；反觀瘦素與飢餓素的濃度，兩組則沒有顯著差異。至於造成兩組局部腦血流差異的背後機制，則需要進一步的研究。

果糖與代謝異常的整合分析研究 (Meta-analysis)

近期有幾個整合分析研究的結果指出，果糖分子可能跟代謝症候群沒有直接的關聯³⁷⁻³⁹。Sievenpiper等人整合分析31個小型試驗發現(平均小於15人)，在平均攝取果糖70克之下，相較於攝取同熱量的其他碳水化合物，並不會造成體重改變³⁷。Ha等人針對果糖攝取與血壓變化的實驗中發現，在每天攝取等卡路里之下，攝取78克的果糖跟其他碳水化合物相比，對收縮壓並無顯著的影響³⁸。Wang等人則發現不論糖尿病患者或是健康成人，除非實驗組比對照組額外攝取更高的總熱量(215克果糖以及+35%的總熱量)，否則攝取果糖，相較於其他碳水化合物，並不會升高血中尿酸濃度³⁹。

雖然這些整合分析實驗無法證實攝取果糖分子與代謝症候群的關係，然而在解讀這些研究結果時仍必須考慮以下的因素：

1. 這些試驗在很短的期間(平均追蹤四周)內使用高量的果糖分子(平均每天攝取大於80克)。但是過去研究顯示，在三分二的孩童以及三分之一的成人存在有果糖消化不良之問題^{40,41}。相較之下，長時間攝取果糖分子則可以增加果糖激酶以及果糖轉運蛋白(transporter) GLUT5的基因表現進而改善果糖消化不良的狀況。Disse等人發現⁴²，果糖消化正常的孩童，接觸含糖飲食之下，與果糖消化不良者相比，體重比較重。Jin等人也發現，相對於體重正常的孩童，體重偏重的孩童，在攝取果糖分子下，更容易形成脂肪肝⁴³。這些研究間接證實果糖分子，對於人體的影響可能需要更長期的觀察。

2. 另一個可能影響果糖分子實驗結果的因素在於，大多數的研究都使用葡萄糖分子做為對照組。然而，高量的葡萄糖分子卻也會經由肝臟代謝會產生果糖分子。因此高量葡萄糖可能不是一個理想的對照組⁴⁴。

3. 2012年Sievenpiper等人的整合分析研究顯示，攝取果糖分子不會造成體重增加³³。其中的臨床試驗，往往嚴格的限制受試者的熱量攝取(平均1700kcal/day)。然而攝取果糖分子造成的體重變化，部分原因來自於對食慾的影響，造成總熱量攝取的增加⁴⁵。因此，在嚴格限制飲食熱量攝取的情況之下，果糖對於體重的影響自然不容易觀察到。

結語

糖的攝取對於人體的影響，近年來受到非常廣泛的討論與研究。雖然目前對於糖的攝取量沒有一致性的建議，但是世界衛生組織卻提到，糖的攝取降低到每日攝取總熱量的5%以下會有額外的好處(additional benefits)。而果糖分子因為具有不同於葡萄糖分子的代謝途徑與產物，其攝取可能增加肝細胞的脂質新生、胰島素阻抗性、產生血脂異常等不良的影響；並且可能影響食慾中樞，造成飽足感不足，並進而增加攝食的總熱量。由於果糖分子造成的全身性不良影響，有些學者甚至將長期攝取果糖分子跟慢性飲用酒精對健康的危害相提並論⁴⁶。以目前累積的證據顯示，更嚴格的限制糖分攝取應是一個健康的選擇。

參考文獻

1. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 1011-20.
2. <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2014/consultation-sugar-guideline/en/>
3. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, et al. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 516-24.
4. Tappy L, Lê KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev* 2010; 90: 23-46.
5. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F625-31.
6. Roncal-Jimenez CA, Lanaspá MA, Rivard CJ, et al. Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake. *Metabolism* 2011; 60: 1259-70.
7. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin

- sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009; 119: 1322-34.
8. Bruynseels K, Bergans N, Gillis N, et al. On the inhibition of hepatic glycogenolysis by fructose. A ³¹P-NMR study in perfused rat liver using the fructose analogue 2,5-anhydro-D-mannitol. *NMR Biomed* 1999; 12: 145-56.
 9. Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko VP, Arnold C, Rashid A, Diehl AM. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *JAMA* 1999; 282: 1659-64.
 10. Ishimoto T, Lanaspas MA, Le MT, et al. Opposing effects of fructokinase C and A isoforms on fructose-induced metabolic syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2012; 109: 4320-5.
 11. Greene HL, Wilson FA, Hefferan P, et al. ATP depletion, a possible role in the pathogenesis of hyperuricemia in glycogen storage disease type I. *J Clin Invest* 1978; 62: 321-8.
 12. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 754S-65S.
 13. Tornheim K, Lowenstein JM. Control of phosphofructokinase from rat skeletal muscle. Effects of fructose diphosphate, AMP, ATP, and citrate. *J Biol Chem* 1976; 251: 7322-8.
 14. Parks EJ, Skokan LE, Timlin MT, Dingfelder CS. Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. *J Nutr* 2008; 138: 1039-46.
 15. Schwarz JM, Neese R, Shackleton C, Hellerstein MK. De novo lipogenesis during fasting and oral fructose in lean and obese hyperinsulinemic subjects. *Diabetes* 1993; 42: 39A.
 16. Livesey G, Taylor R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1419-37.
 17. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I κ B- α . *Diabetes* 2002; 51: 2005-11.
 18. Reiser S. Effect of dietary sugars on metabolic risk factors associated with heart disease. *Nutr Health* 1985; 3: 203-16.
 19. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 109-16.
 20. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes* 2013; 62: 3307-15.
 21. Lanaspas MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem* 2012; 287: 40732-44.
 22. Schwartz IF, Grupper A, Chernichovski T, et al. Hyperuricemia attenuates aortic nitric oxide generation, through inhibition of arginine transport, in rats. *J Vasc Res* 2011; 48: 252-60.
 23. Zharikov S, Krotova K, Hu H, et al. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295: C1183-90.
 24. Baldwin W, McRae S, Marek G, et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2011; 60: 1258-69.
 25. Xu CF, Yu CH, Xu L, Sa XY, Li YM. Hypouricemic therapy: a novel potential therapeutic option for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 1865-6.
 26. Kono H, Rusyn I, Bradford BU, Connor HD, Mason RP, Thurman RG. Allopurinol prevents early alcohol-induced liver injury in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 296-303.
 27. Lanaspas M, Sautin Y, Ejaz A, et al. Uric acid and metabolic syndrome: what is the relationship? *Curr Rheum Rev* 2011; 7: 162-9.
 28. Ogino K, Kato M, Furuse Y, et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebocontrolled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 73-81.
 29. Dogan A, Yarlioglu M, Kaya MG, et al. Effect of long-term and high-dose allopurinol therapy on endothelial function in normotensive diabetic patients. *Blood Press* 2011; 20: 182-7.
 30. Loftus TM, Jaworsky DE, Frehywot GL, et al. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. *Science* 2000; 288: 2379-81.
 31. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 2004; 428: 569-74.
 32. Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab* 2007; 6: 55-68.
 33. Sleeman MW and Latres E. The CAMplexities of central ghrelin. *Cell Metab* 2008; 7: 361-2.
 34. Gao S, Moran TH, Lopaschuk GD, Butler AA. Hypothalamic malonyl-CoA and the control of food intake. *Physiol Behav* 2013; 122: 17-24.
 35. Cha SH, Wolfgang M, Tokutake Y, Chohnan S, Lane MD. Differential effects of central fructose and glucose on hypothalamic malonyl-CoA and food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 16871-5.
 36. Page KA, Chan O, Arora J, et al. Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *JAMA* 2013; 309: 63-70.
 37. Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A, et al. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 291-304.
 38. Ha V, Sievenpiper JL, de Souza RJ, et al. Effect of fructose on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Hypertension* 2012; 59: 787-95.
 39. Wang DD, Sievenpiper JL, de Souza RJ, et al. The effects of fructose intake on serum uric acid vary among controlled dietary trials. *J Nutr* 2012; 142: 916-23.
 40. Ravich WJ, Bayless TM, Thomas M. Fructose: incomplete intestinal absorption in humans. *Gastroenterology* 1983; 84: 26-9.
 41. Kneepkens CM, Vonk RJ, Fernandes J. Incomplete intestinal

- absorption of fructose. Arch Dis Child 1984; 59: 735-8.
42. Disse S, Buelow A, Boedeker RH, et al. Reduced prevalence of obesity in children with primary fructose malabsorption: a multicenter, retrospective cohort study. Pediatr Obes 2013; 8: 255-8.
43. Jin R, Le NA, Liu S, et al. Children with NAFLD are more sensitive to the adverse metabolic effects of fructose beverages than children without NAFLD. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E1088-98.
44. Lanaspa MA, Ishimoto T, Li N, et al. Glucose-induced obesity, fatty liver and insulin resistance is mediated by endogenous fructose. Nature Commun 2013; 4: 2434.
45. Shapiro A, Mu W, Roncal C, Cheng KY, Johnson RJ, Scarpace PJ. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008; 295: R1370-5.
46. Lustig RH, Schmidt LA, Brindis CD. Public health: The toxic truth about sugar. Nature 2012; 482: 27-9.

Fructose and Metabolic Syndrome

Ying-Cheng Lin, Ta-Jen Wu, and Horng-Yih Ou

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
National Cheng Kung University College and Hospital*

There has been a marked increase in the consumption of dietary sugar during the past decades. Many randomized clinical trials and epidemiologic studies have shown that individuals who consume higher amounts of added sugar tend to gain more weight and have a higher risk of obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, hypertension, and cardiovascular disease (CVD). Thus, the World Health Organization recommends those added sugar make up less than 10% of total calories. As for the mechanisms of sugar-related health hazard, increasing evidences suggested that fructose from sugar may play a pivotal role. Without negative feedback by energy status as seen in the metabolism of glucose, fructose is associated with increased de novo lipogenesis and the consumption of intracellular ATP. The fast depletion in ATP level further leads to accumulation of uric acid. Increased intracellular uric acid is associated with increased oxidative stress, insulin resistance, and hypertriglyceridemia. Malonyl CoA acts as a signal molecule in the satiety center in hypothalamus. Opposite to the effect of glucose consumption, fructose metabolism leads to lowered malonyl CoA level and increased food intake. Based on the above reasons and the lack of nutritional values, a further reduction of sugar consumption to below 5% of total energy intake per day may have additional benefits. (J Intern Med Taiwan 2014; 25: 410-416)