

Combating the Fructose Epidemic

Citation for published version (APA):

Buziau, A. M. (2023). *Combating the Fructose Epidemic: Fruitful or Fruitless?* [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20231113ab>

Document status and date:

Published: 01/01/2023

DOI:

[10.26481/dis.20231113ab](https://doi.org/10.26481/dis.20231113ab)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Bestrijden van de Fructose Epidemie

Vruchtbaar of Vruchteloos?

Introductie

Onderzoek heeft aangetoond dat de inname van toegevoegde simpele suikers (glucose en fructose) bijdragen aan het ontstaan van niet-overdraagbare ziekten zoals overgewicht, diabetes type 2 en niet-alcoholische leververvetting. Niet-alcoholische leververvetting komt voor bij ~25% van de volwassenen. De aandoening bestaat uit steatose (vervetting), inflammatie (ontsteking) en/of fibrosering (verlittekening) van de lever, in afwezigheid van overmatig alcoholgebruik.

Er zijn vier verschillende mechanismen die leiden tot niet-alcoholische leververvetting:

- Verhoogde flux van vrije vetzuren richting de lever: een overmaat aan vet in de bloedbaan (afkomstig van voeding of vetcellen) kan in de lever opgeslagen worden.
- Verhoogde *de novo* lipogenese: een overmaat aan simpele suikers (glucose en fructose) uit de bloedbaan kan in de lever omgezet en opgeslagen worden als vet.
- Verlaagde beta-oxidatie: het opgeslagen vet in de lever kan onvoldoende verbrand worden als energiebron.
- Verlaagde secretie van VLDL-partikels: het opgeslagen vet in de lever kan onvoldoende getransporteerd worden naar de bloedbaan om elders in het lichaam gebruikt te worden.

Er bestaat echter nog discussie over welke simpele suiker – glucose of fructose – méér bijdraagt aan het ontstaan van leververvetting. Tevens is het exacte mechanisme dat ten grondslag ligt aan het ontstaan van leververvetting nog onbekend.

Het doel van dit proefschrift was om te onderzoeken of fructose oorzakelijk verbonden is met niet-alcoholische leververvetting en welk mechanisme hier ten grondslag aanligt. Om deze (oorzakelijke) verbanden te onderzoeken en het onderliggende mechanisme in kaart te brengen hebben wij gebruik gemaakt van verschillende onderzoeksmethoden waaronder dieronderzoek, experimenten in mensen, observationeel onderzoek en Mendeliaanse randomisatie studies.

Belangrijkste bevindingen

Deel I: Achtergrond – overzicht van het fructose metabolisme en een nieuwe methode voor het kwantificeren van fructose concentraties

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift is de huidige epidemie van fructose inname in relatie tot niet-alcoholische leververvetting beschreven. Ook is hier aandacht besteed aan patiënten met hereditaire fructose intolerantie (HFI; een stofwisselingsziekte gekenmerkt door een verminderde afbraak van fructose 1-fosfaat), hetzij als model kan worden gebruikt om zo het fructose metabolisme beter te bestuderen en begrijpen. Vervolgens beschrijven wij in **hoofdstuk 3** de ontwikkeling en validatie van een UPLC-MS/MS methode voor het kwantificeren van fructose in urine en serum. Deze methode was cruciaal voor de uitvoering van mijn vervolgstudies in deel II en deel III van het proefschrift.

Deel II: Fructose als een signaal molecule – interactie tussen fructose en glucose metabolisme: van muis tot mens

In het tweede deel van dit proefschrift beoogde wij te onderzoeken hoe fructose 1-fosfaat een rol speelt bij het ontstaan van leververvetting in dier en mens. In **hoofdstuk 4** hebben wij gebruik gemaakt van een muismodel dat HFI nabootst en wordt gekenmerkt door de accumulatie van fructose 1-fosfaat en levervet. In deze muisexperimenten hebben wij de rol van glucokinase regulatory protein (GKRP) en carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP; een lipogene transcriptie factor) in het ontstaan van leververvetting onderzocht. Wij konden echter niet aantonen dat GKRP en ChREBP een (actieve) rol spelen bij vetstapeling in HFI. Vervolgens hebben wij in **hoofdstuk 5** de interactie tussen fructose en glucose in mensen onderzocht. Gezonde deelnemers ontvingen 75 g orale glucosetolerantie testen (OGTTs) met toevoeging van verschillende fructose concentraties en een OGTT zonder toevoeging van fructose als referentie. Echter vonden wij geen acute effecten van oraal fructose op de plasma glucose excursie.

Deel III: Fructose inname en niet-overdraagbare ziekten op populatieniveau

In **hoofdstuk 6** hebben wij een observationeel onderzoek uitgevoerd om de relatie tussen fructose uit verschillende voedingsbronnen en leververvetting te bestuderen. Wij vonden dat fructose uit fruitsappen en frisdranken, maar niet uit fruit, geassocieerd is met méér leververvetting in een grote populatie cohort (de Maastricht Studie). De tegengestelde richting van deze relaties kan verklaard worden door de ‘voedingsmatrix’

en/of leefstijl (mensen die meer fruit consumeren hebben over het algemeen een gezondere leefstijl, en vice versa mensen die meer frisdrank consumeren hebben over het algemeen een ongezondere leefstijl). De resultaten van deze observationele studie hebben belangrijke implicaties voor de publieke gezondheid en ondersteunen huidige maatregelen om de inname van fructose op populatieniveau te reduceren (bijvoorbeeld met behulp van een Btw-verhoging op suikerhoudende dranken).

Hoewel observationeel onderzoek inzicht geeft in de klinische relevantie, kan er echter geen uitspraak worden gedaan over oorzakelijke verbanden. Om te onderzoeken of er een oorzakelijk verband bestaat tussen fructose en leververvetting, hebben wij in **hoofdstuk 7** en **hoofdstuk 8** van dit proefschrift de Mendeliaanse randomisatie onderzoekstechniek toegepast. Mendeliaanse randomisatie is gebaseerd op het concept dat er binnen een populatie een grote overeenkomst is in het genetisch profiel van mensen, maar ook een klein deel dat varieert. Als gevolg van deze variatie hebben sommige mensen genen die leiden tot een verminderd functionerend fructose metabolisme terwijl andere mensen genen hebben die leiden tot een normaal functionerend fructose metabolisme. Door deze genetische variatie te bestuderen in relatie tot ziekte is het mogelijk om te onderzoeken of het hebben van een verminderd fructose metabolisme leidt tot het ontwikkelen bepaalde aandoeningen (=oorzakelijk). De resultaten van de analyses uitgezet in **hoofdstuk 7** en **hoofdstuk 8** suggereren inderdaad dat fructose een oorzakelijk verband heeft met leververvetting (alsook diabetes type 2, hypertensie, hart- en vaatziekten en colorectale kanker).

Conclusie

Op basis van dit proefschrift concluderen wij dat fructose niet-alcoholische leververvetting veroorzaakt. Bovendien concluderen wij dat fructose uit fruitsappen en frisdranken, maar niet uit fruit, potentieel meer leververvetting veroorzaakt. De bevindingen in dit proefschrift suggereren dat het reduceren van fructose inname (met name uit fruitsappen en frisdranken) op populatieniveau een effectieve aanpak is om de epidemie van niet-alcoholische leververvetting te bestrijden. Verder blijkt dat farmaceutische remming van het fructose metabolisme een effectieve behandeling voor leververvetting kan zijn in bepaalde patiëntengroepen.

Alhoewel dit proefschrift diverse (oorzakelijke) verbanden heeft onderzocht, dienen de resultaten nader bestudeerd te worden in vervolgonderzoek. Allereerst is toekomstig onderzoek nodig om het onderliggend mechanisme van fructose-geïnduceerde leververvetting te ontrafelen, en de rol van fructose 1-fosfaat hierin. Ten tweede,

toekomstige studies zijn nodig om de effecten van verschillende fructose-bronnen op levervetting in mensen te bestuderen, en de rol van de 'voedingsmatrix' hierin.

Samenvattend, op basis van dit proefschrift concluderen wij dat het 'vruchtbaar' is om de epidemie van fructose inname te bestrijden, mogelijk door het reduceren van fructose uit fruitsappen en frisdraken (= 'vruchteloos'), maar niet van fructose uit fruit (= 'vruchtbaar').

