

# METABOLIZAM FRUKTOZE - PATOGENI POTENCIJAL MALOG MOLEKULA

## KORESPONDENT

Dijana Mirić  
Medicinski fakultet, Univerzitet u  
Prištini, Kosovska Mitrovica  
miric.dijana@gmail.com

## AUTORI

Dijana Mirić<sup>1</sup>, Bojana Kisić<sup>1</sup>, Dragana Pavlović<sup>2</sup>, Ilija Dragojević<sup>1</sup>, Dragana Puhalo Sladoje<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>2</sup> Medicinski fakultet, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Foča, Bosna i Hercegovina

## SAŽETAK

Zadnjih je decenija porasla upotreba fruktoze u ishrani, i u isto vreme je u svetu porastao broj slučajeva gojaznosti, metaboličkog sindroma, dijabetesa, nealkoholne bolesti jetre. U ovom preglednom članku prezentovan je metabolizam fruktoze, njegove karakteristike i savremena saznanja o mehanizmima kontrole u cilju pronalaženja odgovora na koji način ovaj mali molekul ispoljava patogeni efekat. Kada je prisutna u malim, fiziološkim količinama fruktoza deluje protektivno na glikoregulative mehanizme. S druge strane, dugotrajna izloženost suprafiziološkim količinama fruktoze stvara uslove za razvoj određenih patoloških stanja. Tada se intenzivira lipogeneza, što dovodi do dislipidemije, intenzivira se glukoneogeneza i nastaju hiperglikemija i kompenzatorna hiperinsulinemija, a dolazi do blokiranja insulinske signalizacije preko IP3K/Akt. Metabolisanjem velike količine fruktoze stvaraju se uslovi za inflamaciju, poremećaj redoks balansa i pad sinteze makroenergetskih jedinjenja. Najverovatnije je da su sposobnost jetre da metaboliše velike količine fruktoze i nepostojanje autoregulatornih i hormonskih mehanizama kontrole odgovorni za ispoljavanje patogenog potencijala fruktoze.

## ENGLISH

### FRUCTOSE METABOLISM - THE PATHOGENIC POTENTIAL OF A LITTLE MOLECULE

Dijana Mirić<sup>1</sup>, Bojana Kisić<sup>1</sup>, Dragana Pavlović<sup>2</sup>, Ilija Dragojević<sup>1</sup>, Dragana Puhalo Sladoje<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical Faculty, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, University in East Sarajevo, Foča, Bosnia and Hercegovina

### SUMMARY

In recent decades, the use of fructose in diet has increased worldwide, and coincided with increase of obesity, metabolic syndrome, diabetes, and non-alcoholic liver disease. This review presents molecular aspects of fructose metabolism, its characteristics and contemporary knowledge about control mechanisms in order to answer how this small molecule can exert pathogenic effects. When present in small, physiological amounts, fructose actually exerts protective glycoregulatory effects. However, long-term exposure to supraphysiological amounts of fructose creates conditions for the development of certain pathological states. In such conditions, lipogenesis is intensified causing dyslipidemia, gluconeogenesis is also intensified leading to hyperglycemia and compensatory hyperinsulinemia, while insulin signaling through IP3K/Akt is blocked. Moreover, exposure to high fructose levels can induce inflammation, redox balance disruption and a decline in energy synthesis. It is most likely that the ability of the liver to metabolize large amounts of fructose and the absence of autoregulatory and hormonal control mechanisms are responsible for pathogenic potential of fructose.

## UVOD

U zadnjih tridesetak godina povećan je broj osoba sa prekomernom telesnom težinom, metaboličkim sindromom, dijabetesom tipa 2 (T2DM) i nealkoholnom bolešću jetre (NFLD), kako u svetu tako i kod nas [1, 2, 3, 4]. U isto vreme je porasto svakodnevni unos masti [5], i smanjena je fizička aktivnost kao vid potrošnje energije u organizmu [6]. Iako postoji trend smanjenja šećera u ishrani, njihova zastupljenost, kao izvora metaboličke energije, globalno je i dalje visoka, dok svakodnevno konzumiranje zaslađenih napitaka povećava incidencu T2DM, nezavisno od gojaznosti [7].

Šećer fruktoza već par decenija unazad izaziva brojne kontraverze u medicinskoj i nemedicinskoj javnosti. U vreme kada je porasla globalna svest o potrebi kontrole unosa šećera u organizam zbog povezanosti sa gojaznošću, metaboličkim sindromom, T2DM, NFLD, i svim komplikacijama koje ova stanja mogu izazvati, fruktoza se pojavila kao razumna, prirodna, bezbedna i relativno jeftina alternativa saharozi i glukozi kao zaslađivačima. Više od trideset godina u konditorske proizvode, voćne sokove, gazirane bezalkoholne i energetske napitke, odnosno u preko 70% različitih prehrambenih proizvoda, kao zaslađivač se dodaje fruktoza, najčešće u obliku visoko koncentrovanog glukozno-fruktoznog kukuruznog sirupa (HFCS).

Pre desetak godina je objavljeno da izoenergetska zamena glukoze ili saharoze fruktozom u toku 2 - 10 nedelja dovodi do značajnog ublažavanja postprandijalnog skoka glikemije i insulinemije, posebno kod osoba sa predijabetesom i T2DM, bez uticaja na koncentraciju triglicerida [8]. Usledila je uredba Regulacione Komisije EU od 2013. godine kojom je dozvoljeno da proizvodi u kojima je najmanje 30% glukoze i/ili saharoze zamenjeno fruktozom sadrže tvrdnju da „konzumiranje hrane koja sadrži fruktozu dovodi do manjeg porasta glukoze u krvi u poređenju sa hranom koja sadrži saharozu ili glukozu“ [9]. Međutim, kasnije studije nisu potvrdile kliničku relevantnost uticaja dugoročne supstitucije glukoze ili saharoze fruktozom na biohemijske i metaboličke parametre [10], dok su druge studije, eksperimentalne, opservacione, intervencione i meta analize, ukazivale na brojne negativne zdravstvene efekte konzumiranja većih količina slobodne fruktoze, kao i proizvoda sa HFCS [1, 11, 12, 13].

Čovek je oduvek, kroz milenijume svoje evolucije konzumirao fruktozu. Jedina razlika je što su prethodne generacije svakodnevno unosile 15 - 20 grama fruktoze, dok se u današnje vreme u zemljama Zapada konzumira čak 80 - 100 grama. Imajući sve to u vidu, kao i činjenicu da se njen metabolizam razlikuje od metabolizma glukoze, pokušaćemo da osvetlimo specifičnosti puteva metabolisanja fruktoze u cilju boljeg razumevanja posledica koje po zdravlje može imati njihov disbalans. Razumevanje mehanizama pomoću kojih fruktoza može doprineti nastanku metaboličkih poremećaja može biti od koristi za razvoj novih dijagnostičkih, preventivnih i terapijskih strategija.

### Digestija fruktoze

Fruktoza je prost šećer, monosaharid, iz grupe ketoheksosa, i sa izuzetkom reproduktivnog sistema, njen značaj u metabolizmu drugih tkiva je dugo bio zanemaran. Pa ipak, činjenica je da naše ćelije metabolišu fruktozu, doduše

varijabilnim intenzitetom. Naš organizam ima ograničene sposobnosti sinteze fruktoze, i glavina ovog šećera u metabolizmu potiče iz egzogenih izvora: hrane i različitih napitaka. Procenjeni dnevni unos fruktoze na globalnom nivou je 25 - 50 grama, a u zemljama Zapada je čak 80 - 100 grama [7, 10]. Prirodni izvori, voće i povrće sadrže slobodnu fruktozu, kao i fruktozu u sklopu složenih šećera levana i inulina, ali su količine fruktoze zapravo veoma male u poređenju sa težinom samog ploda. Suvo voće sadrži 30 - 40% šećera, dok med sadrži i više od 40% fruktoze, koja se nalazi kako u obliku disaharida saharoze, tako i slobodna. U današnje vreme značajni izvori fruktoze su beli konzumni šećer, saharoza, koja sadrži 50% fruktoze i 50% glukoze, i HFCS, koji se koristi u konditorskoj industriji, i naročito kao zaslađivač bezalkoholnih pića. HFCS se dobija delimičnom hidrolizom kukuruznog skroba i sadrži 42 - 55% slobodne fruktoze [14].

Peroralno uneta slobodna fruktoza nepromenjena dolazi u tanko crevo, dok fruktoza iz saharoze nastaje u tankom crevu nakon intraluminalne hidrolize. Proces hidrolize saharoze se odigrava na četkastoj membrani duodenalnih i jejunalnih enterocita, dejstvom jedne integralne  $\alpha$ -glukozidaze, Saharaze-izomaltaze. Enzim razgrađuje saharozu do molekula glukoze i molekula fruktoze. Genski deficit Saharaze-izomaltaze je relativno čest među narodima Arktičkog kruga, i povezan je sa boljim kardiometaboličkim performansama bez obzira na generalno visok unos masti u populaciji [15], pa se pretpostavlja da bi inhibicija ovog enzima mogla poboljšati glikemijsku kontrolu.

Za razliku od složenih šećera i glukoze, fruktoza ne izaziva sitost, već pojačava kalorijski unos. Ona stimuliše autonomne i endokrine reakcije, koje smanjuju cefaličnu fazu insulinskog puta u gustativnim ćelijama, smanjujući proizvodnju insulina pankreasa. Pored toga, konzumiranje fruktoze, za razliku od glukoze, dovodi do povećane gladi i želje za jelom jer fruktoza smanjuje koncentraciju insulina, leptina i peptida sličnog glukagonu, a povećava nivo grelina u serumu nakon obroka. Zbog toga što insulin i leptin, i eventualno grelin, funkcionišu kao ključni signali u centralnom nervnom sistemu za dugoročnu regulaciju energetske bilansa, pad koncentracije insulina i leptina u krvi uz povećanje koncentracije grelina može dovesti do povećanog unosa kalorija i povećanja telesne mase [16].

### Fruktoza i GLUT transporteri

Brzina apsorpcije fruktoze iz tankog creva je nekoliko puta sporija od glukoze. Razlog tome je što se kroz apikalnu membranu enterocita glukoza prenosi i aktivnim transportom i olakšanom difuzijom, dok se apsorpcija fruktoze bazira samo na olakšanoj difuziji, posredstvom glukoznog transportera 5 (GLUT5) [17]. Pri normalnom unosu fruktoze istovremeno prisustvo glukoze u himusu ubrzava apsorpciju fruktoze [18]. Interesantno je da u fiziološkim uslovima sinteza GLUT5 ima cirkadijalni ritam: dostiže jedan manji pik između 09 - 12h i jedan značajno veći pik u predvečernjim časovima, između 16 - 19h [19].

Izvesna količina apsorbovane fruktoze zadržava se i odmah oksidiše u enterocitima. Najpre se dejstvom Fruktokinaze fruktoza fosforiliše u fruktozo-1-fosfat, a zatim se odvija fruktoliza, na način koji će biti objašnjen kasnije. Reakcija fosforilacije fruktoze u enterocitima je značajna ne samo kao uvod u fruktolizu, već i zbog toga što se tako smanjuje

koncentracija slobodne fruktoze u citoplazmi enterocita i stvara se difuzioni gradijent za dalje funkcionisanje GLUT5-zavisnog transporta fruktoze iz himusa. Kada je unos fruktoze umeren ( $\leq 1$  g/kg telesne težine), ona se u enterocitima pretvara u glukozu, dok visok unos fruktoze dovodi do jake indukcije GLUT5 ali ne i GLUT2 transportera, čime se povećava koncentracija fruktoze i katabolizam u citosolu enterocita [20].

Koliko će se fruktoze oksidovati u enterocitima, zavisi od količine prisutne u himusu. Bez obzira na kvantitet, fruktoliza u enterocitima ima izuzetan regulatorni značaj [21]. Metaboliti koji nastaju fruktolizom u enterocitu difunduju iz citoplazme u jedro, i delujući na ekspresiju GLUT5 gena indukuju sintezu novih molekula transportera. O kom konkretnom metabolitu fruktolize je reč, za sada nije najjasnije. Međutim, da sintezu GLUT5 transportera na genskom nivou indukuje njegov sopstveni supstrat potvrđuju i studije sa aktinomycinom-D i cikloheksamidom [22]. Kod miševa sa defektom gena za Fruktokinazu izlaganje visokim količinama fruktoze ne izaziva pojačanu sintezu GLUT5 u enterocitima, dok in vitro izlaganje ćelija tankog creva fruktozi pojačava sintezu mRNK za GLUT5 [23]. Navedene studije sugerišu da konstantno izlaganje enterocita velikim količinama fruktoze povećava broj raspoloživih GLUT5 transportera, što dalje ubrzava apsorpciju i povećava dostupnost fruktoze u organizmu [24], odnosno da se na nivou tankog creva pri konstantnom unosu suprazoloških količina fruktoze uspostavlja mehanizam pozitivne povratne sprege.

#### Neapsorbovana fruktoza narušava barijernu funkciju creva

Svakako da mehanizmi koji funkcionišu na nivou enterocita imaju značajnu ulogu u regulaciji količine fruktoze koja će post-apsorptivno zapljusnuti jetru i druge organe. Možda na taj način treba posmatrati i neugodne manifestacije povremenog preteranog unosa fruktoze. Naime, povremeni unos velikih količina fruktoze može lako premašiti kapacitet GLUT5 transportera, naročito kada je istovremeno unos glukoze mali. U tom slučaju neapsorbovana fruktoza dospeva u debelo crevo, gde predstavlja supstrat za dejstvo crevnih bakterija. U tom procesu nastaju gasovite supstance koje nadražuju crevnu mukozu, kao što su vodonik, metan, i ugljen-dioksid. S obzirom da je osmotski aktivna, neapsorbovana fruktoza dovodi do osmotskog opterećenja i distenzije tankog i debelog creva, što sve zajedno uzrokuje određene gastrointestinalne simptome, kao što su bol u stomaku, nadimanje i dijareja. Dokazi sugerišu da konzumiranje 25-50 g fruktoze po obroku (ekvivalentno  $>500$  mL HFCS-zaslađenog bezalkoholnog pića) dovodi do pojave navedenih simptoma kod oko 50% zdravih odraslih osoba [25]. Slični simptomi se javljaju i kod intolerancije fruktoze.

Pri malom unosu fruktoze oko 90% ovog šećera se metaboliše u samim enterocitima, dok se svega 10% metaboliše u hepatocitima [26]. U tom procesu u enterocitima nastaju kratkolančane masne kiseline (butirat, propionat i acetat), koje difunduju u himus i povoljno deluju na vrstu i broj bakterija crevnog mikrobioma. Kod unosa velikih količina fruktoze dosta šećera ostaje u himusu. Neapsorbovana fruktoza i njeni metaboliti negativno utiču na crevni mikrobiom jer se smanjuje koncentracija kratkolančanih masnih kiselina,

i dolazi do promena u njegovom sastavu. Prekomerni unos fruktoze dovodi do povećanja populacije Gram-negativnih bakterija, što dovodi do povećanja nivoa endotoksina, koji povećavaju permeabilnost creva, aktivišu crevne makrofage i dovode do inflamacije sluzokože creva. Dugotrajno izlaganje enterocita fruktozi ima za posledicu i smanjenu ekspresiju određenih proteina. Tako dolazi do smanjene sinteze pojedinih proteina tesnih veza, okcludina, kladina-1 i kladina-4, zatim proteina adherentne spojnice,  $\alpha$ -katenina i E-kadherin, kao i plakoglobina dezmozoma i  $\alpha$ -tubulina enterocita [27]. Ovakvo stanje otvara put ulasku bakterijskog endotoksina u portnu venu, kojom dolazi do jetre i aktivise rezidencijalne makrofage. Aktivacija Kupferovih ćelija odvija se preko kruškastih TLR-4 receptora, što indukuje stvaranje kiseoničkih oksidanasa i inflamatornih citokina stimulisanjem NF-kB, i na taj način doprinosi upali jetre i steatozi [28].

#### Preuzimanje fruktoze iz cirkulacije

Pri fiziološkom unosu fruktoze glavina apsorbovanog šećera ne podleže fosforilaciji u enterocitu, već se olakšanom difuzijom pomoću GLUT2 transportera izbacuje kroz bazolateralnu membranu enterocita u intersticijum. Fruktoza se zatim portnim krvotokom transportuje do jetre. Koncentracija fruktoze u krvi između obroka je obično niska, i iznosi oko 0.04 mmol/L, ali se višestruko povećava nakon obroka bogatog fruktozom ili saharozom, i dostiže 0.18 - 2.72 mmol/L [29]. Ako se peroralno unese samo slobodna fruktoza, a ne saharoza, tada neće biti post-apsorptivnog porasta glikemije, iz prostog razloga što glukoza nije ni uneta, a fruktozemija se ne može meriti istim metodama kao glikemija. Zato je bespredmetno tvrditi da fruktoza ima nizak glikemijski indeks. Osim toga, fruktoza ne stimuliše ćelije pankreasa da sintetišu i luče insulin, kao što to čini glukoza, tako da je i skok insulinemije neposredno nakon ingestije čiste fruktoze vrlo mali.

Za razliku od glukoze, nakon obroka se fruktoza veoma brzo uklanja iz cirkulacije. Oko 70% fruktoze krvi preuzima jetra i to već u prvoj pasaži. Manje količine fruktoze preuzimaju ćelije masnog tkiva, mišići i bubrežna kora, dok ostala tkiva, sa izuzetkom enterocita, metabolišu vrlo malo ili uopšte ne metabolišu fruktozu. U sva tkiva fruktoza ulazi pomoću GLUT2 transportera olakšanom difuzijom [21]. GLUT2 transporteri služe i za unos glukoze hepatocite, s tom razlikom što im je afinitet za glukozu ( $K_m \sim 17$  mM) veći nego za fruktozu ( $K_m \sim 76$  mM) [30]. Ovaj tip transportera ne podleže kontroli insulinom, tako da ulazak fruktoze u ćelije pomoću GLUT2 zavisi od koncentracionog gradijenta. Kao i kod ulaska fruktoze u enterocite kroz GLUT5 transporter, tako se i u slučaju ulaska kroz GLUT2 transporter u tkiva koncentracioni gradijent stvara fosforilacijom fruktoze i njenom metaboličkom transformacijom.

Iako konkurišu za isti transporter fruktoza zapravo stimuliše transport glukoze u hepatocite. Naime, produkt fosforilacije fruktoze, fruktozo 1-fosfat, antagonizuje inhibiciju Glukokinaze, koju inače vrši regulatorni protein glukokinaze (GKRP), što ubrzava stvaranje glukoze 6-fosfata. Novosintetisani glukoze-6-fosfat zatim stimuliše Glikogen sintazu (zaduženu za glikogenezu), dok fruktozo-1-fosfat inhibiše glikogenolitički enzim Glikogen fosforilazu. Zbog toga dolazi do intenzivnijeg uklanjanja glukoze iz citoplazme

hepatocita u vidu glikogena, stvara se difuzioni gradijent za glukozu što omogućava ulazak novih molekula glukoze preko GLUT2 transportera.

### Oksidacija fruktoze u ćelijama - Fruktoliza

Iako su glukoza i fruktoza hemijski srodni šećer, njihovi metabolički putevi nisu identični. Oksidacija fruktoze (fruktoliza) i oksidacija glukoze u tkivima se razlikuju, pa se tako razlikuju i proizvodi ovih procesa. Kao što će se videti, bez obzira na aerobne uslove fruktolizom se stvaraju značajne količine mlečne kiseline - laktata, koja je prekursor za sintezu triglicerida, tako da je fruktoza lipogenija od svih drugih metabolički relevantnih šećera u našem organizmu [31]. Osim toga, fruktoliza generiše energetske krizu u ćeliji, dok glikoliza generalno popunjava energetske depoe.

Sama činjenica da jetra preuzima 70% fruktoze iz cirkulacije ukazuje da ovaj organ ima centralno mesto u metabolisanju fruktoze. Najznačajniji metabolički put fruktoze je fruktoliza. To je oksidacioni proces koji se odvija u citoplazmi. Nakon ulaska u hepatocit fruktoza se najpre fosforiliše, čime se podiže na viši energetski nivo, sposoban za dalje reakcije, i s druge strane, time se sprečava slobodan izlazak šećera iz ćelije zato što je ćelijska membrana nepropustljiva za fosfatne estere. Za razliku od drugih tkiva, jetra ima više enzima koji fosforilišu šećere. Tako uz Heksokinazu i Glukokinazu hepatocit ima na raspolaganju i Fruktokinazu, i od aktivnosti upravo tog enzima zavisi brzina odvijanja fruktolize.

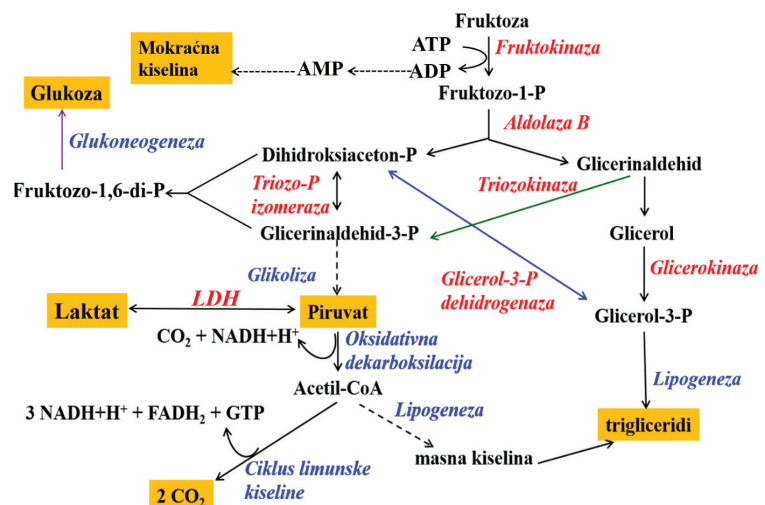
Fruktoza se nakon ulaska u hepatocite fosforiliše pomoću ATP-a u fruktozo-1-fosfat, dejstvom Fruktokinaze. Nastali fruktozo-1-fosfat se zatim nehrolitički cepa na dihidroksiaceton-fosfat i gliceraldehid, dejstvom Aldolaze B. Dihidroksiaceton-fosfat je intermedijer u glikolizi, dok gliceraldehid nije. Dihidroksiaceton-fosfat se zato odmah uključuje u glikolizu, nakon što se dejstvom Triozofosfat izomeraze prevede u gliceraldehid-3-fosfat. I gliceraldehid nastao iz fruktoze može da se uključi u metabolizam glukoze kada se fosforiliše u gliceraldehid-3-fosfat dejstvom Triozokinaze. Najveća količina gliceraldehid-3-fosfata i dihidroksiaceton-fosfata se obrnutom aldolaznom reakcijom uključuju u glukoneogenezu, a sintetisani glukozo-6-fosfat se defosforiliše i glukoza se oslobađa u cirkulaciju. Ovu zadnju reakciju glukoneogeneze u jetri katalizuje Glukozo-6-fosfataza.

U glikolitičkom putu će se gliceraldehid-3-fosfat dalje oksidovati u piruvat, od kojeg će nastati acetyl-CoA, koji će se konačno oksidovati do ugljen dioksida u ciklusu limunske kiseline. Redukovani koenzimi nastali u ovim oksidacijama će se reoksidovati u respiratornom lancu, dajući nove makroenergetske veze ATP-a. U slučaju nastanka veće količine acetyl-CoA stvorice se uslovi za sintezu masnih kiselina de novo. Gliceraldehid poreklom iz fruktoze može da se uključi i u sintezu glikogena. Oksidacijom fruktoze svakodnevno dobijamo oko 10% kalorija. Oko 15 - 18% peroralno unete fruktoze se pretvara u glikogen, 29 - 58% u glukozu, a ostalo u laktat i

masne kiseline. Glukoza i laktat se zatim normalno koriste za dobijanje energije u svim ćelijama.

Fruktoza deluje u ćeliji i na genskom nivou. Ona stimuliše ekspresiju enzima iz svog metabolizma, Fruktokinaze, Aldolaze B, ekspresiju pojedinih glikolitičkih enzima - Fosfofruktokinaze-1 i Piruvat kinaze, kao i Glukozo-6-fosfataze, enzima iz glukoneogeneze. Smatra se da su ovi efekti posredovani faktorom transkripcije koji reaguje na šećere - ChREBP [30]. ChREBP reguliše i ekspresiju gena za GLUT5 i Triozokinazu. Transkripcionu aktivnost ChREBP smanjuju glukagon i AMP, dok ksilulozo-5-fosfat i glukozo-6-fosfat aktivišu ChREBP [32].

Za razumevanje patogenog dejstva fruktoze potrebno je naglasiti i to da metabolizam ovog šećera zaobilazi glavnu regulatornu reakciju glikolize, reakciju u kojoj se glukozo-6-fosfat preko fruktozo-6-fosfata konvertuje u fruktozo-1,6-disfosfat. Navedenu reakciju katalizuje Fosfofruktokinaza-1, glavni regulatorni enzim glikolitičkog puta. Aktivnost ovog enzima se povećava kada dođe do pada produkcije energijom bogatih jedinjenja u ćeliji, i obratno, enzim inhibiše veće količine energijom bogatih jedinjenja, na primer adenzin-trifosfat (ATP) i fosfoenolpiruvat. Dakle, dok je metabolizam glukoze negativno regulisan na nivou Fosfofruktokinaze-1, dotle se fruktoza neometano uključuje u glikolitički put. I ne samo to, fruktoza može nekontrolisano da proizvodi glukozu, glikogen, laktat, i piruvat, a obezbeđujući i glicerol i masne kiseline fruktoza se može bez naročite kontrole uključiti i u lipogenezu.



Grafikon 1 - Fruktoliza i proizvodi koji nastaju

### Fruktokinaza i sinteza mokraćne kiseline

Fruktokinaza ima brojne prednosti u odnosu na Heksokinazu: njen afinitet prema supstratu je za red veličine veći, njena aktivnost ne zavisi od energetskog statusa ćelije, ona je inducibilna supstratom (aktivnost u jetri drastično raste nakon izlaganja visokim dozama supstrata) [33], ona ne podleže alosterijskoj inhibiciji produktom reakcije, insulin nema uticaj na njenu gensku ekspresiju. Iz tih razloga je fosforilacija fruktoze Fruktokinazom 10 puta brža od fosforilacije glukoze Heksokinazom ili Glukokinazom.



Navedene osobine Fruktokinaze omogućavaju jetri da preuzme iz krvi i fosforiliše velike količine fruktoze. Osim Fruktokinaze, još dva enzima su karakteristična za fruktolizu - Aldolaza B i Triozokinaza/FMN ciklaza. U eksperimentalnim uslovima se aktivnost sva tri enzima smanjuje za 50% u roku od 48 - 72 sata nakon prestanka konzumiranja fruktoze [33].

U reakciji koju katalizuje Fruktokinaza nastaje fruktozo-1-fosfat i troši se jedna makroenergetska veza ATP-a po molu supstrata. Tada od ATP-a nastaje adenzin difosfat (ADP). Što su veće količine fruktoze u hepatocitu - brža je reakcija, odnosno stvaraju se veće količine fruktozo-1-fosfata. Ali tada dolazi i do nagomilavanja ADP-a, koji će, ako se ubrzo ne reosforiliše, spontanom defosforilacijom preći u adenzin monofosfat (AMP). Nagomilani AMP stimuliše Adenzin deaminazu, pa nastaju veće količine hipoksantina, od kojeg zatim delovanjem Ksantin oksidoreduktaze nastaju i veće količine mokraćne kiseline. Osim u hepatocitima, fruktozom-indukovana sinetza mokraćne kiseline odigrava se i u enterocitima. Duodenum inače ima važnu ulogu u i sintezi i eliminaciji mokraćne kiseline; oko 30% ukupne mokraćne kiseline se izlučuje fecesom [20].

Da opterećenje fruktozom izaziva pojačanu produkciju mokraćne kiseline i kod dece i kod odraslih pokazano je primenom rastvora fruktoze (1g/kg za odrasle i 0.5 g/kg za decu), kada je u roku od 60 minuta došlo do skoka urikemije [34]. Brojni eksperimentalni i klinički radovi potvrđuju da je povećan unos fruktoze povezan sa stvaranjem većih količina mokraćne kiseline [29, 35, 36]. Sama po sebi je ova činjenica bitna ne samo za osobe koje imaju giht, već ima širi patofiziološki značaj. Naime, reakcija defosforilacije ADP-a u AMP je spontana, pa prema tome je ireverzibilna. Odigravanje ove reakcije samnjuje raspoloživost ADP-a za eventualnu reosforilaciju u ATP, i dovodi do energetske krize u ćeliji. Samo neke od posledica ovakvog stanja su mitohondrijalni stres, stimulacija Gama-glutamil transferaze i akumulacija triglicerida u hepatocitima, odnosno razvoj hepatične steatoze.

### Fruktoza kao promotor lipogeneze

Lipogeneza (sinteza masnih kiselina de novo) se odvija u citoplazmi, mahom hepatocita i adipocita. U tom procesu se od malih gradivnih blokova- acetyl-CoA sintetiše palmitinska kiselina, koja se zatim može produžiti za 2 ugljenikova atoma u stearinsku kiselinu. Sintetisane masne kiseline se koriste za sintezu triglicerida, ali i za druge biohemijske procese. Lipogeneza se odvija kada u ćeliji postoje uslovi za to: dovoljna količina primarnih gradivnih blokova - acetyl-CoA, dovoljno ATP-a, i naravno, funkcionalni set enzima uključenih u ovaj proces: Acetyl-CoA karboksilaza, multienzimski kompleks Sintaza masnih kiselina, Elongaza, Stearoil-CoA desaturaza.

Fiziološke količine fruktoze se potpuno metabolišu u jetri ne izazivajući pritom bilo kakve poremećaje. Nefiziološke količine fruktoze, pogotovo pri dugotrajnom izlaganju, dovode do NAFLD, dislipidemije, visceralne gojaznosti i insulinske rezistencije, pokazujući da fruktoza ima značajan lipogeni potencijal. Eksperimentalne i kliničke studije pokazuju pozitivnu povezanost konzumiranja većih količina fruktoze i pojave NAFLD [20, 37, 38, 39]. Kao što je navedeno, oksidacijom fruktoze nastaju gradivni elementi za sintezu masnih kiselina de novo kao i za sintezu triglicerida.

Fruktolizom direktno nastaje supstrat lipogeneze, acetyl-CoA, dok glicerol-3-fosfat, neophodan za sintezu triglicerida, nastaje iz dihidroksiaceton-fosfata dejstvom Glicerol-3-fosfat dehidrogenaze. Izgleda da se i u ovom slučaju razvija pozitivna povratna sprega: veće količine fruktoze transportovane u hepatocit intenziviraju fruktolizu, koja sa svoje strane obezbeđuje veće količine supstrata za lipogenezu. Lipogeneza se uklanjaju degradacioni produkti fruktolize, čime se stvara koncentracioni gradijent da kroz GLUT2 nove količine fruktoze budu transportovane u ćeliju.

Sinteza lipida i lipidima srodnih jedinjenja je, između ostalog, pod kontrolom sterol-regulatornih elemenata i proteina koji vezuju sterol regulatorne elemente (SREBP). Postoje 3 izoforme ovih transkripcionih faktora: SREBP-1a, SREBP-1c i SREBP-2, koje imaju različite uloge u sintezi lipida. In vivo studije sugerišu da je SREBP-1c uključen u sintezu masnih kiselina i insulin-zavisan metabolizam glukoze, dok je SREBP-2 relativno specifičan za sintezu holesterola. Izoforma SREBP-1a je uključena u oba puta.

Poznato je da se glavni transkripcioni regulatorni faktor u lipogenezi, SREBP-1c, aktivniše nakon vezivanja insulina za receptor. Međutim, fruktoza može povećati sintezu i aktivnost SREBP-1c i nezavisno od insulina [30]. Transkripcioni faktor SREBP-1c zatim aktivniše gene većeg broja enzima uključenih u de novo lipogenezu. Povećanje nivoa SREBP-1c fruktozom je ipak manje u odnosu na efekat koji izazivaju glukoza ili saharoza [40]. Međutim, ekspresiju gena lipogenih enzima, Acetyl-CoA karboksilaze i Sintaze masnih kiselina, kao i ekspresiju ChREBP transkripcionog faktora, trostruko jače indukuje fruktoza, nego glukoza [40]. Smatra se da fruktoza pojačava ekspresiju gena lipogenih enzima preko ChREBP transkripcionog faktora [30], bilo direktno, bilo preko intermedijera glikolitičkog puta. Osim toga, fruktoza smanjuje ekspresiju gena koji kodiraju enzime uključene u oksidaciju masnih kiselina u hepatocitima, što dodatno povećava akumulaciju lipida u jetri [27]. I supstrat koji nastaje u lipogenezi, malonil-CoA, je negativni regulator aktivnosti Karnitin-aciltransferaze-1, enzima neophodnog za karnitinski ciklus kojim se dugolančana masna kiselina transportuje u mitohondrije radi  $\beta$ -oksidacije.

Neto-dejstvo fruktoze na metabolizam masti u jetri jeste da preovladavaju sintetski procesi masnih kiselina i triglicerida nad kataboličkim, oksidacionim procesima. Koncentracija triglicerida u serumu raste pri peroralnom unosu velikih količina fruktoze [41]. Masne kiseline nastale lipogeneza u jetri zatim vrše reacidaciju monoacil- i diacilglicerida iz remnant hilomikrona, i acilaciju glicerol-3-fosfata. Nastaju trigliceridi koji ulaze u sastav lipoproteina veoma male gustine (VLDL) koji se sekretuju u cirkulaciju. Ova klasa lipoproteina nastaje tako što se najpre sintetiše glavni strukturni protein VLDL-a, Apo-B100, a zatim se za njega vezuju masti, pretežno onih 25 - 50 grama triglicerida koliko se svakodnevno sintetiše u jetri. Zbog toga je potrebno da lipogeneza, sinteza triglicerida i ApoB-100 budu usklađene. Insulin deluje kao regulator sinteze i sekrecije VLDL-a, tako što indukuje razgradnju ApoB 100 ograničavajući postprandijalnu sekreciju VLDL-a [30]. U uslovima intenzivne lipogeneze sinteza ApoB-100 je takođe pojačana [41], a usled prisustva lipida u hepatocitima razgradnja ovog proteina je inhibisana [39]. Zbog toga se ApoB-100 nagomilava u endoplazmatskom retikulum hepatocita, što može izazivati infalamtornu reakciju. Međutim, glavna posledica akumulacije ApoB-100 je aktivacija ChREBP i SREBP-

1c, transkripcijskih faktora koji će nezavisno od insulina dalje pojačati lipogenezu i glukoneogenezu iz degradacionih produkata fruktolize.

Iako postoje brojni eksperimentalni i klinički dokazi da je suprafiziološki unos fruktoze povezan sa hiper- i dislipidemijom, efekti takvog unosa nisu sveobuhvatno razjašnjeni. Već izvesno vreme se razmatra uloga fruktozom-indukovane endotoksemije i inflamacije u nastanku NAFLD. Rezidencijalni makrofagi jetre - Kupferove ćelije imaju važnu ulogu u inflamatornom odgovoru. Fruktaza može da utiče na metabolički fenotip ovih makrofaga, u smislu intenzivnije glikolize. 2-deoksi-glukoza, inhibitor glikolize, takođe blokira proizvodnju inflamatornih citokina, TNF- $\alpha$  i IL-6 u makrofagima [28]. Uz intenzivniju glikolizu fruktoza prisutna su suprafiziološkim količinama u aktivisanim makrofagima intenzivira i oksidativnu fosforilaciju, i sintezu pro-inflamatornih citokina, što stvara uslove za produkciju veće količine kiseoničkih i drugih oksidansa.

TNF- $\alpha$  ima značajnu ulogu u nastanku oštećenja jetre izazvanog fruktozom, kao i razvoju insulinske rezistencije. Povećan nivo TNF- $\alpha$  u jetri, nastao zbog povećane crevne permeabilnosti i endotoksemije, stimuliše lipogene enzime i akumulaciju lipida. Nakon vezivanja TNF- $\alpha$  za njegov receptor u hepatocitima aktivise se kaspaza-2, i indukuje se ekspresija lipogenih gena uključujući SREBP1, gena za Acetil-CoA karboksilazu i Sintazu masnih kiselina, čime se stimuliše lipogeneza de novo i povećava steatoza jetre [28, 38].

### Fruktaza i insulinska rezistencija

Insulinska rezistencija je poremećaj biološkog odgovora ciljnih tkiva kada na stimulaciju insulinom ne dolazi do adekvatnog preuzimanja glukoze iz cirkulacije ili se na stimulaciju insulinom smanjuje broj insulinskih receptora u tkivima. Insulinska rezistencija otežava uklanjanje glukoze iz cirkulacije, što dovodi do kompenzatornog povećanja proizvodnje insulina od strane  $\beta$ -ćelija pankreasa i hiperinsulinemije. Metaboličke karakteristike insulinske rezistencije su hiperglikemija, dislipidemija, hiperurikemija, povećanje inflamatornih markera, endotelna disfunkcija, hipertenzija i protrombotičko stanje. Glavna posledica insulinske rezistencije je T2DM, koji, kako se procenjuje, obično nastaje nakon 10 do 15 godina insulinske rezistencije.

Sve češće se postavlja pitanje da li je visok unos šećera, a posebno fruktoze, putem hrane direktno odgovoran za razvoj insulinske rezistencije i T2DM. Odgovor, ili bar jedan njegov deo, svakako treba potražiti u specifičnosti metabolizma fruktoze.

Generalne karakteristike metabolizma fruktoze su da on ne podleže mehanizmima autoregulacije, ni regulacije insulinom, (zbog čega se fruktoliza odvija mnogo brže nego glikoliza), kao i da se u metabolizmu fruktoze vrlo lako stvaraju odnosi sa karakteristikama pozitivne povratne sprege. Fruktaza stimuliše ekspresiju enzima sopstvenog metabolizma, pojedinih glikolitičkih enzima kao i Glukoza-6-fosfataze, koji je zadnji enzim glukoneogeneze zadužen za stvaranje slobodne glukoze u hepatocitu. Osim toga, fruktolizom nastaju trioze koje se uključuju prvenstveno u glikolizu, od čega se jedan deo usmerava u sintezu laktata i masnih kiselina, a najveći deo u glukoneogenezu. Pri većem unosu fruktoze nastaje više gradivnih elemenata za glukoneogenezu, odnosno iz fruktoze

nastaje više glukoze u jetri, tim pre što fruktoliza ne podleže autoregacionim mehanizmima. Novosintetisana glukoza izlazi u cirkulaciju i doprinosi hiperglikemiji i patološkom OGTT testu. Hiperglikemija zauzvrat stimuliše  $\beta$ -ćelije pankreasa i nastaje reaktivna hiperinsulinemija.

Molekularni mehanizmi insulinske rezistencije izazvane fruktozom se intenzivno istražuju. Studije pokazuju da mehanizmi insulinske rezistencije uslovljene fruktozom zavise od tkiva i od pola. Recimo, u pogledu ovih mehanizama postoji razlika između jetre, masnog tkiva i mišića. Delujući na ekspresiju gena fruktoza u hepatocitima izaziva drastičan pad količine IRS-2 adapterskog molekula uključenog u transdukciju signala nakon vezivanja insulina za receptor; u jetri, ali i u masnom tkivu fruktoza inhibiše intracelularnu signalizaciju insulina posredovanu inozitol-3-fosfat kinazom/Akt (IP3K/Akt), dok u mišićima smanjuje ekspresiju GLUT4 transportera, čija funkcija zavisi od insulina [42]. Intracelularna signalizacija pomoću IP3K/Akt prevladava u fiziološkim uslovima, i odgovorna je za preuzimanje glukoze, sintezu glikogena, sintezu masti i aktivaciju endotelne eNOS [43]. Inhibiciju IP3K/Akt signalizacije i insulinsku rezistenciju hepatocita mogu da indukuju i ceramidi - složeni kondenzacioni produkti masne kiseline i serina, čija je sinteza pojačana pri većem unosu fruktoze [44].

Unos velikih količina fruktoze u organizam izaziva izraženo taloženje masti, posebno u predelu stomaka. Fruktaza dovodi do akumulacije masti u adipoznom tkivu stimulišući ekspresiju lipogenih gena i potiskivanjem lipolitičkog enzima - Adipozne triglicerid lipaze, izazivajući tako visceralnu gojaznost. Uvećano visceralno masno tkivo počinje da proizvodi inflamatorne citokine zbog slobodnih masnih kiselina i/ili endotoksina (proisteklih iz narušene crevne barijere) posredovane aktivacijom kruškastih TLR-4, što zatim pojačava infiltraciju makrofaga u masno tkivo. Na ovaj način, aktivacija inflamatornih i lipogenih puteva izazvanih unosom velikih količina fruktoze zajednički doprinose akumulaciji masti i supresiji insulinske signalizacije u masnom tkivu.

Treba napomenuti da čovek može i da sintetiše jednu malu količinu fruktoze, koristeći glukoza kao polazno jedinjenje. Sintaza se odvija kroz dvostepene reakcije u tzv. poliolskom putu glukoze. U prvoj reakciji glukoza se pomoću NADPH+H<sup>+</sup> redukuje u sorbitol dejstvom Aldoza reduktaze, a zatim se sorbitol oksiduje u fruktozu dejstvom Sorbitol dehidrogenaze. Ovaj drugi enzim koristi oksidovani NAD<sup>+</sup> kao koenzim. Endogena sinteza fruktoze je naročito izražena u testisima, jajnicima, jetri i sočivu. U hiperglikemiji je ovaj put intenziviran, pa se procenjuje da kod dijabetesa oko 30% glukoze iz cirkulacije bude konvertovano u fruktozu u navedenim organima kao pokušaj regulacije glikemije [45]. S obzirom da u reakciji Sorbitol dehidrogenaze dolazi do stvaranja redukovanog NADH+H<sup>+</sup>, očigledna posledica je pojava viška redukcionih ekvivalenata u ćeliji, odnosno reduktivni stres, koji ima inhibitorno dejstvo na ciklus limunske kiseline [32]. U hroničnoj hiperglikemiji raste afinitet Aldoza reduktaze za glukoza, i veća količina glukoze se metaboliše kroz poliolski put. Sintetiše se više sorbitola, koji ne može da izađe iz ćelije. Nagomilavanje sorbitola u sočivnim ćelijama dovodi do osmotskog nagomilavanja vode, bubrenja ovih ćelija i zamućenja sočiva. Smatra se da je hiperprodukcija sorbitola jedan od glavnih uzroka ranog razvoja katarakte kod dijabetičara.

## ZAKLJUČAK

Kada se detaljnije ispituju karakteristike metabolizma fruktoze, može se dati odgovor na mnoga pitanja o pozitivnim i negativnim efektima koje ima ovaj šećer. Kada je prisutna u malim, fiziološkim količinama fruktoza je moćan regulator sinteze glikogena i preuzimanja glukoze u jetru. Međutim, dugotrajna izloženost suprafiziološkim količinama fruktoze

intenzivira lipogenezu i dovodi do dislipidemije, intenzivira glukoneogenezu, razvija se hiperglikemija, kompenzatorna hiperinsulinemija, inflamacija, poremećaj redoks balansa u ćelijama, pad makroenergetskih jedinjenja i pojačava se sinteza mokraćne kiseline. Veruje se da su sposobnost jetre da metaboliše velike količine fruktoze i nepostojanje autoregulatornih i hormonski uslovljenih mehanizama kontrole fruktolize odgovorni za negativne zdravstvene efekte koje metabolisanje ovog šećera može da ima po organizam čoveka.

## LITERATURA

1. Ilic I, Ilic M, Kocic S. Dietary habits and diabetes mellitus prevalence in men and women: National Health Survey in Serbia. *Biol Life Sci Forum* 2021; 6(1):34.
2. Grujić V, Dragnić N, Radić I, Harhaji S, Susnjević S. Overweight and obesity among adults in Serbia: results from the National Health Survey. *Eating Weight Disord* 2010; 15(1-2), e34-e42.
3. Koliaki C, Dalamaga M, Liatis S. Update on the obesity epidemic: After the sudden rise, is the upward trajectory beginning to flatten? *Curr Obes Rep* 2023; 12: 514-527.
4. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20: 12.
5. Vadiveloo M, Scott M, Quatromoni P, Jacques P, Parekh N. Trends in dietary fat and high-fat food intakes from 1991 to 2008 in the Framingham Heart Study participants. *Br J Nutr* 2013; 111: 1-11.
6. Park J, Moon Ji, Kim H, Kong M, Oh Y. Sedentary lifestyle: Overview of updated evidence of potential health risks. *Korean J Fam Med* 2020; 41: 365-373.
7. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, Forouhi N G. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ (Clinical research ed.)* 2015; 351, h3576.
8. Evans RA, Frese M, Romero J, Cunningham J H, Mills K E. Fructose replacement of glucose or sucrose in food or beverages lowers postprandial glucose and insulin without raising triglycerides: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2017; 106(2): 506-518.
9. [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-7-2013-013413\\_EN.html?redirect](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-7-2013-013413_EN.html?redirect)
10. Zafar M I, Frese M, Mills K E. Chronic fructose substitution for glucose or sucrose in food or beverages and metabolic outcomes: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2021; 8, 647600.
11. Bray GA, Popkin BM. Beverages 10 years later. *Pediatric Obesity*. 2013; 8: 242-248.
12. Bocarsly M E, Powell E S, Avena N M, Hoebel BG. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 97(1), 101-106.
13. Kolderup A, Svihus B. Fructose metabolism and relation to atherosclerosis, type 2 diabetes, and obesity. *J Nutr Metabol* 2015, 823081.
14. Barclay T, Ginic-Markovic M, Cooper P, Petrovsky N. The chemistry and sources of fructose and their effect on functionality and health implications. *J Excip Food Chem* 2012; 3, 67.
15. Andersen M K, Skotte L, Jørsboe E, et al. Loss of sucrase-isomaltase function increases acetate levels and improves metabolic health in Greenlandic cohorts. *Gastroenterology*. 2022; 162(4): 1171-1182.e3.
16. Teff K, Elliott S, Tschöp M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrin Metabol* 2004; 89: 2963-2972.
17. Noelting J, DiBaise J K. Mechanisms of fructose absorption. *Clin Translat Gastroent* 2015; 6(11): e120-.
18. Sun S Z, Empie M W. Fructose metabolism in humans - what isotopic tracer studies tell us. *Nutr Metabol* 2012; 9(1): 89.
19. Castelló A, Gumá A, Sevilla L, et al. Regulation of GLUT5 gene expression in rat intestinal mucosa: regional distribution, circadian rhythm, perinatal development and effect of diabetes. *Biochem J* 1995; 309: 271-277.
20. Muriel P, López-Sánchez P, Ramos-Tovar E. Fructose and the liver. *Inter J Mol Sci* 2021; 22(13): 6969.
21. Moreau F. Tissue-specific fructose metabolism in obesity and diabetes. *Curr Diabet Rep* 2020; 20. doi. 10.1007/s11892-020-01342-8
22. Jiang L, Ferraris RP. Developmental reprogramming of rat GLUT5 requires de novo mRNA and protein synthesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G113-120.
23. Hellsley RN, Moreau F, Gupta MK, Radulescu A, DeBosch B, Softic, S. Tissue-specific fructose metabolism in obesity and diabetes. *Curr Diab Rep* 2020; 20(11): 64.
24. Ferraris RP, Choe J-Y, Patel CR. Intestinal absorption of fructose. *Ann Rev Nutr* 2018 38(1): 41-67.
25. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, Shepherd SJ, Muir JG. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Alim Pharm Ther* 2007; 25(4): 349-363.
26. Jang C, Hui S, Lu W, et al. The small intestine converts dietary fructose into glucose and organic acids. *Cell Metabol*. 2018;27(2):351-361 e3.

- 
27. Yu S, Li C, Ji G, Zhang L. The contribution of dietary fructose to non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers Pharmacol* 2021; 12. 10.3389/fphar.2021.783393.
  28. Guney C, Bal NB, Akar F. The impact of dietary fructose on gut permeability, microbiota, abdominal adiposity, insulin signaling and reproductive function. *Heliyon* 2023; 9(8), e18896.
  29. Pinnick K, Hodson L. Challenging metabolic tissues with fructose: Tissue-specific and sex-specific responses. *J Physiol* 2019; 597. 10.1113/jp277115.
  30. Geidl-Flueck B, Gerber PA. Insights into the hexose liver metabolism-glucose versus fructose. *Nutrients* 2017; 9(9).
  31. White JS. Straight talk about high-fructose corn syrup: What it is and what it ain't. *Am J Clin Nutr*, 88: 1716S-1721S, 2008.
  32. Iizuka K. Recent progress on fructose metabolism-ChREBP, fructolysis, and polyol pathway. *Nutrients* 2023; 15(7).
  33. Adelman RC, Spolter PD, Weinhouse S. Dietary and hormonal regulation of enzymes of fructose metabolism in rat liver. *J Biol Chem* 1966; 241(22), 5467-5472.
  34. Merriman TR, Dalbeth N, Johnson RJ. Sugar-sweetened beverages, urate, gout and genetic interaction. *Pacific health dialog* 2014; 20(1), 31-38.
  35. 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(3), F625-F631.
  36. Zhang P, Sun H, Cheng X, et al. Dietary intake of fructose increases purine de novo synthesis: A crucial mechanism for hyperuricemia. *Frontiers Nutr* 2022; 9, 1045805.
  37. Liu L, Li T, Liao Y, et al. Triose kinase controls the lipogenic potential of fructose and dietary tolerance. *Cell Metabol* 2020; 32(4), 605-618.e7.
  38. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Sentürk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19(8), 1166-1172.
  39. Dekker MJ, Su Q, Baker C, Rutledge AC, Adeli K. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 2010; 299(5), E685-E694.
  40. Janevski M, Ratnayake S, Siljanovski S, McGlynn MA, Cameron-Smith D, Lewandowski P. Fructose containing sugars modulate mRNA of lipogenic genes ACC and FAS and protein levels of transcription factors ChREBP and SREBP1c with no effect on body weight or liver fat. *Food Funct* 2012; 3(2), 141-149.
  41. Stanhope KL, Bremer AA, Medici V, et al. Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. *J Clin Endocrinol Metabol* 2011; 96(10), E1596-E1605.
  42. Baena, M, Sangüesa G, Dávalos A. et al. Fructose, but not glucose, impairs insulin signaling in the three major insulin-sensitive tissues. *Sci Rep* 2016; 6, 26149.
  43. Porter K, Roberts A. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2013. 10.1177/1479164113500680.
  44. Softic S, Stanhope KL, Boucher J, et al. Fructose and hepatic insulin resistance. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020; 1-15. doi:10.1080/10408363.2019.1711360
  45. Sano H, Nakamura A, Yamane M, et al. The polyol pathway is an evolutionarily conserved system for sensing glucose uptake. *PLoS Biology* 2022; 20(6), e3001678.