

DOI: 10.13376/j.cbls/2017108

文章编号: 1004-0374(2017)08-0790-07

果糖诱导肥胖和内脏脂肪蓄积的研究进展

韩金祥, 赵乃倩*, 王 丽

(山西医科大学第二临床医学院, 太原 030001)

摘要: 果糖摄入量的增加与肥胖及非酒精性脂肪肝的严重程度密切相关。机体的果糖代谢在很多方面均与葡萄糖代谢不同。首先, 果糖可促进食物摄取、减慢静息状态能量代谢。其次, 在不增加能量摄入的条件下, 果糖可绕过糖酵解途径中受细胞能量状态调控的关键限速步骤, 生成过量的乙酰辅酶 A, 进入脂肪从头合成途径合成脂肪。但最重要的不同是, 果糖在细胞内代谢时可引起快速而不可逆的 ATP 消耗和嘌呤核苷酸转换, 并最终诱导尿酸生成。果糖诱导的尿酸生成可减少脂肪酸氧化, 尤其是可通过诱导线粒体氧化应激激活脂肪合成途径, 导致肥胖和内脏脂肪蓄积。因此, 果糖的特殊代谢效应可能在肥胖和内脏脂肪蓄积中扮演了重要角色, 果糖摄入量增加可能是肥胖及其相关代谢性疾病的重要原因。

关键词: 果糖摄入量; 果糖代谢; 尿酸; 肥胖; 非酒精性脂肪肝

中图分类号: Q591

文献标志码: A

Progress in fructose-induced obesity and visceral fat accumulation

HAN Jin-Xiang, ZHAO Nai-Qian*, WANG Li

(The Second Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: A high intake of fructose correlates closely with the degree of severity of obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). This may be accounted for by the metabolic differences between fructose and glucose. Firstly, fructose may stimulate food intake and reduce resting energy expenditure. Secondly, by avoiding the phosphofructokinase step in glycolysis which is tightly regulated by the cell energy status, a large proportion of fructose is converted to surplus acetyl-CoA independent of excessive energy intake. A large amount of surplus acetyl-CoA enters *de novo* lipogenesis and leads to formation of fatty acids. In particular, when fructose is metabolized in cells, ATP depletion and nucleotide turnover occur rapidly and irreversibly, and uric acid is eventually generated. Fructose-mediated uric acid generation can cause a reduction in fatty acid oxidation, but more importantly it can stimulate lipogenesis by inducing mitochondrial oxidative stress. Therefore, the unique aspects of fructose metabolism may have an important role in obesity and visceral fat accumulation. A high intake of fructose may increase the risk for obesity and obesity-related metabolic diseases.

Key words: fructose consumption; fructose metabolism; uric acid; obesity; non-alcoholic fatty liver disease

在过去三十多年间, 随着饮食结构的改变和体力活动的减少, 肥胖及非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的患病率在全球范围内急剧增加。流行病学研究发现, 果糖摄入量的增加与肥胖及 NAFLD 的严重程度密切相关。机体的果糖代谢在很多方面均与葡萄糖代谢不同, 其中最重要的区别是, 果糖在细胞内代谢时可引起快速而不可逆的 ATP 消耗和嘌呤核苷酸转换, 并最

终诱导尿酸生成。在不增加机体能量摄入的情况下, 果糖诱导的尿酸生成可通过减少脂肪酸氧化, 尤其是通过诱导线粒体氧化应激激活脂肪合成途径, 导致肥胖和内脏脂肪蓄积。因此, 果糖的特殊代谢效

收稿日期: 2017-02-27; 修回日期: 2017-05-01

基金项目: 山西省自然科学基金项目(2014011043-1)

*通信作者: E-mail: 407288101@qq.com

应可能在肥胖和内脏脂肪蓄积中扮演了重要角色, 果糖摄入量增加可能是肥胖及其相关代谢性疾病发生发展的重要原因。更为重要的是, 果糖的特殊代谢效应提示, 对于肥胖和内脏脂肪蓄积而言, 营养成分的代谢效应可能与其产能效应同等重要, 认识到营养成分代谢效应的重要性也将对其他代谢性疾病发病机制的研究产生深远的影响。

1 果糖摄入量与肥胖和内脏脂肪蓄积的相关性

果糖是一种植物来源的单糖, 在甘蔗和甜菜等用于生产食品添加糖的植物中主要以与葡萄糖相结合的双糖形式存在。由果糖与葡萄糖相结合形成的双糖称为蔗糖, 由于其较高的甜度、较高的产热效能和较低的血糖指数而作为产能甜味剂被广泛用于软饮料、果汁饮料、冰茶和维生素能量饮料等含糖饮料中。在全球范围内, >90% 的产能甜味剂由蔗糖提供, 是人体果糖的主要来源^[1]。美国第三次全国健康与营养调查显示, 1900年前, 美国人均果糖消费量仅约 15 g/d (占总热量的 4%), 主要来自水果和蔬菜; 到 1994 年时, 果糖人均消费量已增至约 55 g/d (占总热量的 10%)^[2], 大量摄入含糖饮料为果糖消费量增加的主要原因^[2-3]。在 1967 年至 2000 年的 30 年间, 美国的肥胖人数明显增加, 与此同时, 果糖消费量也较前翻了一番, 远远超出其他饮食成分摄入量的改变, 提示果糖的大量摄入与肥胖相关^[4]。可口可乐公司年度报告显示, 2007 年一年间, 可口可乐在中国的销量增长了 18%, 可口可乐公司全球的净销售总额更是由 2007 年的 288.6 亿美元增长到了 2016 年的 418.6 亿美元^[5], 标志着含糖饮料的消费量在全球范围内持续增长。一项 Meta 分析纳入了 11 项前瞻性队列研究, 分析了含糖饮料摄入量与代谢综合征和 2 型糖尿病发病风险的关系^[6]。研究显示, 大量摄入含糖饮料的人群, 肥胖、代谢综合征和 2 型糖尿病的发病率显著增加。一项横断面研究显示, 与儿童和青少年人群相同, 软饮料摄入量较高的中年人, 肥胖、腹型肥胖的发病率显著增加^[7]。奥斯陆健康研究分析了青年组、中年组及老年组三组人群软饮料摄入量与代谢综合征的关系, 研究显示, 三组人群软饮料的摄入量与腹型肥胖等代谢综合征危险因素显著正相关^[8]。近来研究显示, 肥胖儿童的果糖摄入量与 NAFLD 评分的高低显著正相关^[9], 肥胖儿童的果糖摄入量与血清尿酸浓度独立相关, 且这两者均与非酒精性脂肪性肝炎独立相关^[10]。

2 果糖诱导肥胖和内脏脂肪蓄积

动物实验显示, 高果糖玉米糖浆 (high-fructose corn syrup, HFCS)^[11] 或高蔗糖饮食^[12] 可显著增加大鼠的体重, 而这两种饮食中富含的果糖是大鼠体重增加的原因^[13]。与对照组大鼠相比, 高果糖饮食可使大鼠腹膜后白色脂肪组织显著增加^[14]。大鼠在摄入高果糖饮食后, 肝组织甘油三酯含量显著增加, 并伴有大泡性和小泡性脂肪沉积^[15]。无论是摄入含 30% 游离果糖和 30% 游离葡萄糖的组合饮食还是摄入含 60% 蔗糖的饮食, 大鼠肝组织甘油三酯含量均显著增加, 并形成了脂肪肝^[16]。由于这些动物实验或采用果糖含量过高的饮食或采用纯果糖饮食, 均与实际的生理情况不符, Roncal-Jimenez 等^[17] 依据蔗糖是人体果糖的主要来源, 及部分美国人的实际果糖摄入量进行了研究。与进食等热量淀粉饮食相比, 进食 40% 蔗糖饮食大鼠的体重较前有所增加, 同时形成了脂肪肝。人体研究显示, 超重的受试者在长期摄入占总能量 28% 的蔗糖饮料后, 总能量摄入量、碳水化合物摄入量、体重及体脂含量均显著增加^[18]。Stanhope 等^[19] 采用 CT 显像等方法研究了高蔗糖饮食对腹腔内脂肪蓄积的影响及其机制。与摄入等量的葡萄糖饮料相比, 超重和肥胖的受试者在长期摄入占总能量 25% 的蔗糖饮料后, 腹腔内脏脂肪含量显著增加, 同时肝脏脂肪从头合成 (*de novo* lipogenesis, DNL) 也显著增加。Ouyang 等^[20] 比较了经肝活检证实患 NAFLD 的患者和年龄、性别、体质指数相匹配但未患 NAFLD 受试者的果糖摄入量。NAFLD 患者的果糖摄入量为对照受试者果糖摄入量的 2~3 倍, 同时 NAFLD 患者肝组织果糖代谢的关键酶果糖激酶又名酮己糖激酶 (ketohexokinase, KHK) 和脂肪合成的关键酶脂肪酸合成酶的 mRNA 表达显著增加。这些研究提示, 果糖可诱导肥胖和内脏脂肪蓄积。

3 果糖诱导肥胖和内脏脂肪蓄积的机制

3.1 果糖促进食物摄取

与摄入等热量的葡萄糖饮料相比, 体重正常的女性受试者在摄入等热量的果糖饮料后, 胰岛素和瘦素分泌水平较低, 胃肠激素 ghrelin 分泌水平较高^[21]。由于胰岛素和瘦素可作用于中枢神经系统增加饱腹感, 减少食物摄取, 而胃肠激素 ghrelin 可能通过作用于中枢神经系统增加食物摄取, 研究结果提示, 短期摄入果糖可能通过调节这些内分泌激

素的分泌降低饱腹感, 促进食物摄取, 增加肥胖风险。动物研究发现, 与对照大鼠相比, 长期摄入高果糖饮食的大鼠可产生瘦素抵抗, 在此基础上再摄入高脂饮食, 可产生更为显著的体重增加^[22]。果糖还可通过激活中脑边缘系统伏核外壳部多巴胺信号转导通路促进食物摄取^[23]。此外, 果糖代谢的关键酶 KHK 在小脑、海马、皮层和嗅球等脑区均有表达^[24], 果糖在大脑代谢时的中间产物可通过 AMPK/丙二酸单酰辅酶 A 信号转导系统, 抑制丙二酸单酰辅酶 A 的生成, 使得丙二酸单酰辅酶 A 对下丘脑调节食欲的神经肽系统的抑制作用得以减轻, 进而促进食物摄取^[25]。动物和人体研究也显示, 果糖可引起肝脏 ATP 消耗, 而肝脏 ATP 含量的减少与摄食量的增加显著相关^[26]。

3.2 果糖减慢静息状态能量代谢

Cox 等^[27]的研究显示, 与摄入等热量的葡萄糖饮料相比, 超重或肥胖的受试者在长期摄入占总能量 25% 的果糖饮料后, 静息状态下能量消耗较前显著下降, 说明果糖可减慢静息状态能量代谢。

3.3 果糖直接促进脂肪合成

人体缺乏大量吸收纯果糖的能力, 但当果糖与

等量的葡萄糖一同摄入时, 机体吸收果糖的能力显著增加。大部分果糖在空肠主要经果糖转运体 GLUT5 的易化扩散作用吸收入血, 经门静脉运送至肝脏代谢^[28]。肝脏是果糖代谢的主要器官, 只有少量果糖可进入体循环, 故血液中果糖浓度仅约 0.01 mmol/L, 约为血清葡萄糖浓度的 1/500^[28]。在肝脏中, 果糖在 KHK 的催化作用下, 以三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 为磷酸供体, 生成 1-磷酸果糖。1-磷酸果糖在醛缩酶 B 的催化作用下分解为磷酸二羟丙酮和甘油醛。其中磷酸二羟丙酮可形成甘油三酯和磷脂的甘油骨架, 而甘油醛在磷酸丙糖激酶的催化作用下, 以 ATP 为磷酸供体, 生成糖酵解的中间产物 3-磷酸甘油醛, 进入糖酵解途径, 生成丙酮酸, 并最终生成乙酰辅酶 A^[28-29]。由于果糖代谢不经过糖酵解途径由磷酸果糖激酶催化的限速反应, 较少受细胞能量状态的调控, 大量果糖得以生成大量乙酰辅酶 A, 超出了线粒体三羧酸循环的代谢能力, 过量的乙酰辅酶 A 便进入 DNL 途径合成脂肪 (图 1)。DNL 是通过由乙酰辅酶 A 合成脂肪酸将过剩的非脂肪能量转换为脂肪的代谢途径^[28-29]。肝脏是 DNL 的主要场所, 也见于

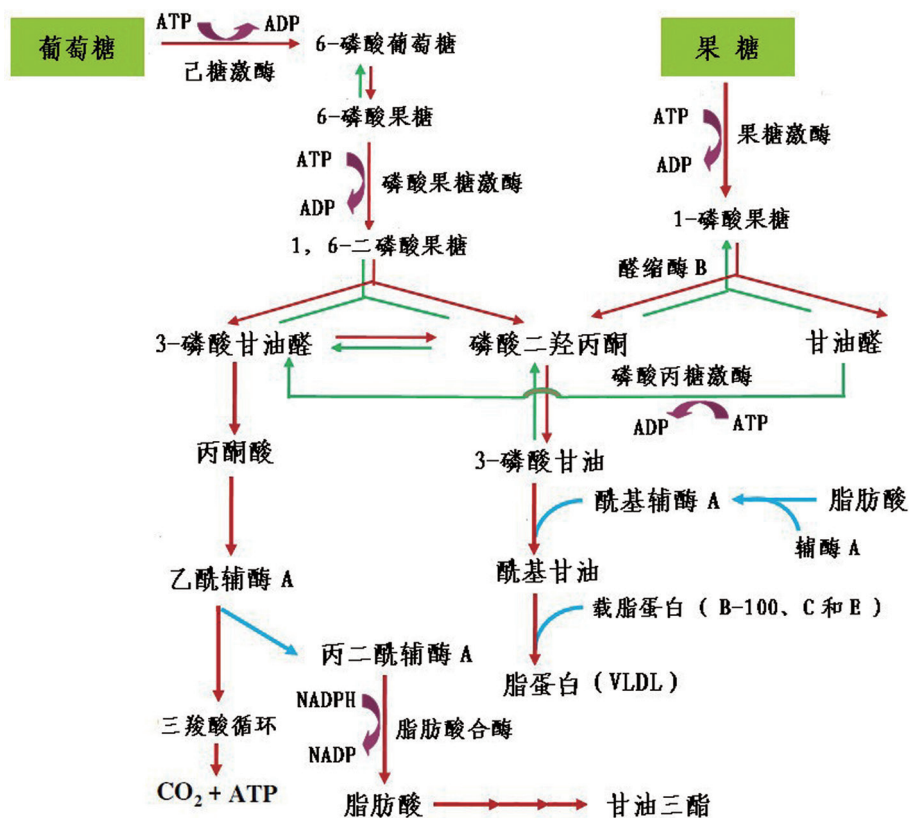


图1 果糖的DNL代谢途径

脂肪组织和哺乳期乳腺^[28]。高果糖饮食大鼠脂肪酰合酶 (fatty acid synthase, FAS)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶等肝脏脂肪合成酶活性、净 DNL 率、血浆游离脂肪酸及体脂含量明显高于对照大鼠, 证实大量摄入果糖可引起肝脏 DNL 活性和脂肪合成的显著增加^[30]。健康受试者摄入大量果糖 1 周后, 肝脏和肌肉组织中异位脂质沉积、空腹血清极低密度脂蛋白 (very-low-density lipoproteins, VLDLs) 水平较前显著增加^[31]。与摄入等量的牛奶、健怡可乐和饮用水相比, 超重的受试者每天摄入 1 升蔗糖软饮料 6 月后, 肝脏异位脂质沉积显著增加^[32]。健康男性在短期摄入高果糖饮食或等热量复合糖饮食后, 体重较前无明显变化, 但与摄入等热量复合糖饮食相比, 短期摄入高果糖饮食后, 肝脏 DNL 活性及肝脏脂肪含量均显著增加^[33]。肝脏 DNL 活性增强是形成 NAFLD 的关键, 果糖可增加果糖转化为甘油三酯代谢途径中所有 DNL 代谢酶的蛋白表达水平, 诱导肝内异位脂质沉积, 并最终导致 NAFLD 的形成^[34-35]。这些研究表明, 在不增加能量摄入的条件下, 果糖代谢绕开糖酵解途径的关键限速步骤的代谢特点, 使得过量生成的乙酰辅酶 A 进入 DNL 代谢途径用于合成脂肪, 加之果糖对 DNL 代谢酶表达的上调作用更确保了 DNL 代谢途径的有效进行, 因而果糖可能具有直接促进脂肪合成的作用。

3.4 果糖通过诱导尿酸生成促进脂肪蓄积

果糖代谢不同于葡萄糖代谢的另一代谢特点是, 果糖可诱导尿酸生成。肝细胞内果糖在 KHK 的催化作用下以 ATP 为磷酸供体, 生成 1-磷酸果糖和二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP)。由 KHK 催化的这一反应进展迅速, 不存在负反馈调节, 致使细胞内磷酸盐和 ATP 水平明显下降。细胞内磷酸盐水平下降进而激活腺苷酸脱氨酶 2 (AMP deaminase, AMPD2), 催化一磷酸腺苷 (adenosine monophosphate, AMP) 降解为次黄嘌呤核苷酸 (inosine monophosphate, IMP), 后者再经一系列酶促反应生成终产物尿酸^[26](图 2)。果糖还可激活嘌呤从头生物合成途径, 促进由甘氨酸等氨基酸前体生成尿酸^[36-37]。此外, 果糖尚可抑制肾脏和回肠的尿酸排泄功能, 升高尿酸水平^[38-39]。健康受试者在摄入 1 g/kg 体重的单剂量果糖 2 h 后, 血尿酸浓度可迅速增加 59~118 $\mu\text{mol/L}$ ^[40]。与摄入等热量葡萄糖饮料相比, 超重或肥胖患者在长期摄入高果糖饮料 10 周后, 血尿酸水平显著增加^[41]。这些研究证实, 无论短期还是长期摄入高果糖饮食均可致人体血尿酸

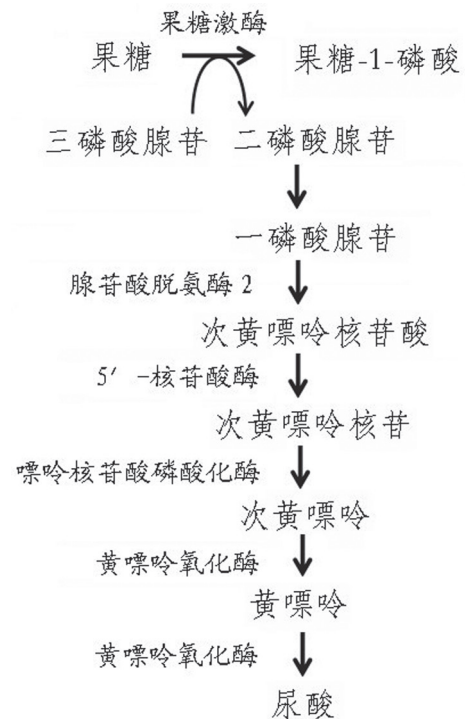


图2 果糖诱导尿酸生成示意图

水平升高。

KHK 有 KHK-C 和 KHK-A 两种亚型。果糖在 KHK-C 的催化作用下快速消耗 ATP, 生成 1-磷酸果糖和尿酸, 而 KHK-A 仅能缓慢催化果糖的上述磷酸化反应, 消耗少量 ATP, 生成少量 1-磷酸果糖和尿酸。与野生型小鼠相比, KHK-C 和 KHK-A 基因缺陷小鼠在进食高果糖饮食后, 并不形成肥胖和脂肪肝等代谢综合征特征^[42]。KHK-A 基因缺陷小鼠在进食高果糖饮食后, 由于经 KHK-C 代谢的果糖增加, ATP 消耗和尿酸生成显著增加, 可形成较野生型小鼠更为严重的肥胖和脂肪肝等代谢综合征特征^[42]。研究结果表明, 果糖诱导的尿酸生成在促进肥胖和内脏脂肪蓄积中具有关键作用。

由果糖生成的 1-磷酸果糖可在醛缩酶 B 的催化作用下分解为磷酸二羟丙酮和甘油醛, 进入糖酵解途径, 并进一步转化为葡萄糖、糖原或甘油三酯 (图 1)。与醛缩酶 B 基因表达正常的肝细胞系 HepG2 细胞相比, 以果糖处理醛缩酶 B 基因沉默的 HepG2 细胞, 肝细胞内明显的 ATP 消耗、尿酸生成和甘油三酯蓄积在两组间并无显著差异; 以尿酸处理醛缩酶 B 基因沉默的 HepG2 细胞, 肝细胞内明显的甘油三酯蓄积在两组间并无显著差异^[43]。由于抑制醛缩酶 B 基因表达可使果糖进入 DNL 代谢途径合成脂肪受阻, 说明果糖主要是通过诱导尿酸生

成促进脂肪蓄积的。同位素示踪研究也显示,果糖分子很少掺入到甘油三酯分子中,表明果糖进入DNL代谢途径合成脂肪可能在果糖诱导的肥胖和内脏脂肪蓄积中并无重要作用,果糖代谢过程中生成的尿酸可能才是果糖导致肥胖和内脏脂肪蓄积的根本原因^[43]。

4 尿酸促进脂肪蓄积的机制

肝细胞 AMP 活化的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 活化时,可促进脂肪酸氧化和 ATP 生成,抑制脂肪合成,而 AMPD2 活化时对于脂肪代谢具有与 AMPK 相反的作用^[44-45]。NAFLD 时,AMPK 活性是降低的^[45]。以果糖处理 HepG2 细胞激活 AMPD2 或过表达 AMPD2,均可显著降低 AMPK 活性,而 AMPK 基因沉默可显著增加 AMPD2 活性,说明 AMPD2 和 AMPK 彼此具有反向调节作用^[45]。除了 AMPD2 对 AMPK 的反向调节作用外,在果糖代谢为尿酸的侧链反应中,AMPD2 催化作用下的下游终产物尿酸也可显著降低 AMPK 活性,进而减少脂肪酸氧化,促进果糖诱导的脂肪蓄积^[45]。此外,烯酰辅酶 A 水合酶 1 是脂肪酸 β -氧化的限速酶,尿酸可降低烯酰辅酶 A 水合酶 1 表达,减少脂肪酸氧化,促进脂肪蓄积^[46]。

除了减少脂肪酸氧化外,尿酸可通过诱导线粒体氧化应激活化脂肪合成途径,促进脂肪蓄积^[43]。在细胞外,尿酸是一种强力的抗氧化剂。当尿酸经特异的有机阴离子转运体进入血管平滑肌细胞、内皮细胞、脂肪细胞、胰岛细胞、肾小管上皮细胞和肝细胞后,可导致呼吸爆发,产生大量氧自由基^[26]。尿酸可通过活化 NADPH 氧化酶,诱导 NADPH 氧化酶依赖的活性氧簇生成,且细胞内 NADPH 氧化酶可转位至线粒体内导致线粒体氧化应激的发生^[43,46-47]。线粒体氧化应激可使三羧酸循环顺乌头酸酶 2 活性降低,导致线粒体内柠檬酸盐蓄积。过量的柠檬酸盐随即被转运至细胞质,激活 ATP-柠檬酸裂解酶 (ATP citrate lyase, ACL)、乙酰辅酶 A 羧化酶和 FAS,导致脂肪合成增加^[43](图 3)。近来有研究发现,高果糖饮食在诱导大鼠形成 NAFLD 的同时,可诱导线粒体 DNA 全基因组的低甲基化^[48],但并未就线粒体 DNA 全基因组低甲基化与线粒体氧化应激、脂肪合成的关系进行研究,值得研究者关注。

与进食等热量淀粉饮食相比,进食 40% 蔗糖饮食大鼠肝脏的 KHK 表达水平显著增加^[17]。NAFLD

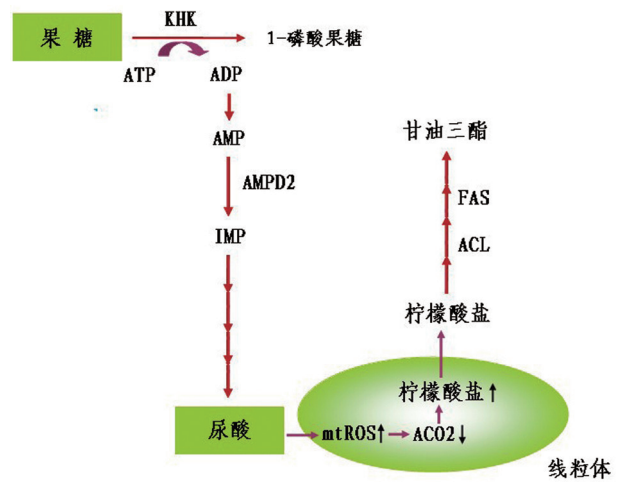


图3 尿酸依赖的线粒体氧化应激在果糖诱导脂肪合成中的作用机制

患者较年龄、性别和体质指数相匹配但未患 NAFLD 受试者的果糖摄入量显著增加,且肝组织 KHK 表达水平显著增加^[20]。与低果糖摄入量相比,高果糖摄入量的肥胖 2 型糖尿病 NAFLD 患者在静脉果糖负荷后,肝组织 ATP 消耗显著增加,其中尿酸水平较高者肝组织 ATP 消耗更为明显,提示可能是尿酸加速了 KHK 催化的果糖至 1-磷酸果糖的反应过程^[49]。细胞培养研究显示,尿酸可显著上调 HepG2 细胞 KHK 表达,增加果糖诱导的脂肪蓄积,而抑制尿酸生成可显著下调 HepG2 细胞果糖诱导的 KHK 表达,减少果糖诱导的脂肪蓄积^[50]。动物活体研究也证实,抑制尿酸生成可显著下调高果糖饮食大鼠肝细胞 KHK 表达,减少高果糖饮食诱导的脂肪蓄积^[50]。染色质免疫沉淀分析和基因定点突变等研究进一步证实,尿酸可活化核转录因子碳水化合物反应元件结合蛋白 (carbohydrate responsive element-binding protein, ChREBP),活化的 ChREBP 进入细胞核内,与 KHK 启动子区的特异序列相结合,进而诱导 KHK 表达^[50]。这些研究结果表明,在果糖经 KHK 的催化作用下生成 1-磷酸果糖和尿酸的过程中,这一反应的终产物尿酸与 KHK 之间构成正反馈调节,推动果糖快速且不可逆地代谢为 1-磷酸果糖和尿酸,1-磷酸果糖进入 DNL 代谢途径合成脂肪,尿酸则通过减少脂肪酸氧化及激活脂肪合成途径促进脂肪蓄积,此为尿酸促进脂肪蓄积的另一机制。

5 结论和展望

综上所述,高果糖饮食的大量摄入可能是肥胖

和内脏脂肪蓄积的重要原因。大量摄入果糖导致肥胖和内脏脂肪蓄积的机制与果糖不同于葡萄糖的代谢独特性有关。首先,果糖可促进食物摄取、减慢静息状态能量代谢。其次,在不增加能量摄入的条件下,果糖可绕过糖酵解途径由磷酸果糖激酶催化的关键限速步骤,生成过量的乙酰辅酶A,进入DNL代谢途径用于合成脂肪,因而具有直接促进脂肪合成的作用。最后,在不增加能量摄入的条件下,果糖可通过诱导尿酸生成,减少脂肪酸氧化及激活脂肪合成途径,促进脂肪蓄积。其中,果糖通过诱导尿酸生成促进脂肪蓄积具有至关重要的作用。因此,呼吁社会大众减少高果糖饮食的摄入,积极治疗果糖诱导的高尿酸血症,对于肥胖及其相关代谢性疾病的防治具有重要意义。

此外,值得注意的是,临床上还存在内源性果糖生成增加的情况。在糖尿病高血糖状态下,多元醇途径被激活,过量的葡萄糖被醛糖还原酶还原为山梨醇,继而被山梨醇脱氢酶氧化为果糖,致使内源性果糖生成显著增加。为此,在糖尿病血糖控制不良的患者中开展果糖及尿酸水平检测,筛查出内源性果糖生成增加的高尿酸血症人群,针对这一人群开展果糖与脂肪蓄积关系的基础和临床研究,发掘降低果糖、尿酸水平的新药物和新疗法,将有助于进一步完善相关的发病机制,改善糖尿病患者的预后。

[参 考 文 献]

- [1] White JS. Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88: 1716S-21S
- [2] Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, et al. Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape J Med*, 2008, 10: 160
- [3] French SA, Lin BH, Guthrie JF. National trends in soft drink consumption among children and adolescents age 6 to 17 years: prevalence, amounts, and sources, 1977/1978 to 1994/1998. *J Am Diet Assoc*, 2003, 103: 1326-31
- [4] Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79: 537-43
- [5] Statista. Prices & Access: Coca-Cola revenue and income 2009-2015[EB/OL]. <https://www.statista.com/statistics/233371/net-operating-revenues-of-the-coca-cola-company-worldwide/>. Accessed 30 Mar 2017
- [6] Malik VS, Popkin BM, Bray GA, et al. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2010, 33: 2477-83
- [7] Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation*, 2007, 116: 480-8
- [8] Høstmark AT. The Oslo health study: soft drink intake is associated with the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2010, 35: 635-42
- [9] Hamza RT, Ahmed AY, Rezk DG, et al. Dietary fructose intake in obese children and adolescents: relation to procollagen type III N-terminal peptide (P3NP) and non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29: 1345-52
- [10] Mosca A, Nobili V, De Vito R, et al. Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents. *J Hepatol*, 2017, 66: 1031-6
- [11] Bocarsly ME, Powell ES, Avena NM, et al. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010, 97: 101-6
- [12] al-Nagdy S, Miller DS, Yudkin J. Changes in body composition and metabolism induced by sucrose in the rat. *Nutr Metab*, 1970, 12: 193-219
- [13] Bruckdorfer KR, Kang SS, Yudkin J. Plasma concentrations of insulin, corticosterone, lipids and sugars in rats fed on meals with glucose and fructose. *Proc Nutr Soc*, 1973, 32: 12A-3A
- [14] Baret G, Peyronnet J, Grassi-Kassisse D, et al. Increased intraabdominal adipose tissue mass in fructose fed rats: correction by metformin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2002, 110: 298-303
- [15] Ackerman Z, Oron-Herman M, Grozovski M, et al. Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension*, 2005, 45: 1012-8
- [16] Sánchez-Lozada LG, Mu W, Roncal C, et al. Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *Eur J Nutr*, 2010, 49: 1-9
- [17] Roncal-Jimenez CA, Lanaspa 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
- [18] Raben A, Vasilaras TH, Møller AC, et al. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr*, 2002, 76: 721-9
- [19] 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
- [20] Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2008, 48: 993-9
- [21] Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates

- postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 2963-72
- [22] Shapiro A, Mu W, Roncal C, et al. 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
- [23] Bernal SY, Dostova I, Kest A, et al. Role of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens shell on the acquisition and expression of fructose-conditioned flavor-flavor preferences in rats. *Behav Brain Res*, 2008, 190: 59-66
- [24] Oppelt SA, Zhang W, Tolani DR. Specific regions of the brain are capable of fructose metabolism. *Brain Res*, 2017, 1657: 312-22
- [25] Lane MD, Cha SH. Effect of glucose and fructose on food intake via malonyl-CoA signaling in the brain. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 382: 1-5
- [26] Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*, 2013, 62: 3307-15
- [27] Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, et al. Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks reduces net fat oxidation and energy expenditure in overweight/obese men and women. *Eur J Clin Nutr*, 2012, 66: 201-8
- [28] Kolderup A, Svihus B. Fructose metabolism and relation to atherosclerosis, type 2 diabetes, and obesity. *J Nutr Metab*, 2015, 2015: 823081
- [29] Sun SZ, Empie MW. Fructose metabolism in humans - what isotopic tracer studies tell us. *Nutr Metab: Lond*, 2012, 9: 89
- [30] Crescenzo R, Bianco F, Falcone I, et al. Increased hepatic *de novo* lipogenesis and mitochondrial efficiency in a model of obesity induced by diets rich in fructose. *Eur J Nutr*, 2013, 52: 537-45
- [31] Lê KA, Ith M, Kreis R, et al. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89: 1760-5
- [32] Maersk M, Belza A, Stødkilde-Jørgensen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95: 283-9
- [33] Schwarz JM, Noworolski SM, Wen MJ, et al. Effect of a high-fructose weight-maintaining diet on lipogenesis and liver fat. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 2434-42
- [34] Moore JB, Gunn PJ, Fielding BA. The role of dietary sugars and *de novo* lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*, 2014, 6: 5679-703
- [35] Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of dietary fructose and hepatic *de novo* lipogenesis in fatty liver disease. *Dig Dis Sci*, 2016, 61: 1282-93
- [36] Raivio KO, Becker TA, Meyer LJ, et al. Stimulation of human purine synthesis *de novo* by fructose infusion. *Metabolism*, 1975, 24: 861-9
- [37] Emmerson BT. Effect of oral fructose on urate production. *Ann Rheum Dis*, 1974, 33: 276-80
- [38] Lecoultrre V, Egli L, Theytaz F, et al. Fructose-induced hyperuricemia is associated with a decreased renal uric acid excretion in humans. *Diabetes Care*, 2013, 36: e149-50
- [39] Kaneko C, Ogura J, Sasaki S, et al. Fructose suppresses uric acid excretion to the intestinal lumen as a result of the induction of oxidative stress by NADPH oxidase activation. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1861: 559-66
- [40] Stirpe F, Della Corte E, Bonetti E, et al. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet*, 1970, 2: 1310-1
- [41] Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, et al. Consumption of fructose- but not glucose-sweetened beverages for 10 weeks increases circulating concentrations of uric acid, retinol binding protein-4, and γ -glutamyltransferase activity in overweight/obese humans. *Nutr Metab: Lond*, 2012, 9: 68
- [42] Ishimoto T, Lanaspá MA, Le MT, et al. Opposing effects of fructokinase C and A isoforms on fructose-induced metabolic syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 4320-5
- [43] Lanaspá 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
- [44] Ouyang J, Parakhia RA, Ochs RS. Metformin activates AMP kinase through inhibition of AMP deaminase. *J Biol Chem*, 2011, 286: 1-11
- [45] Lanaspá MA, Cicerchi C, Garcia G, et al. Counteracting roles of AMP deaminase and AMP kinase in the development of fatty liver. *PLoS One*, 2012, 7: e48801
- [46] Sánchez-Lozada LG, Lanaspá MA, Cristóbal-García M, et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol*, 2012, 121: e71-8
- [47] Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293: C584-96
- [48] Yamazaki M, Munetsuna E, Yamada H, et al. Fructose consumption induces hypomethylation of hepatic mitochondrial DNA in rats. *Life Sci*, 2016, 149: 146-52
- [49] Abdelmalek MF, Lazo M, Horska A, et al. Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes. *Hepatology*, 2012, 56: 952-60
- [50] Lanaspá MA, Sanchez-Lozada LG, Cicerchi C, et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS One*, 2012, 7: e47948