



Fructose: de zoete zonde

L.J.M. Heyens^{1, 2, 3}, J. Bauer², G.H. Koek^{2, 4, 5}

Fructose, een monosacharide, bevindt zich van nature in fruit en groenten. Sinds de jaren 1970 wordt het als zoetstof toegevoegd aan frisdranken en vele andere voedingsmiddelen, met als gevolg een toename van de intolerantie voor en de malabsorptie van fructose. De stijgende fructoseconsumptie is ook een belangrijke factor in het ontstaan en verergeren van overgewicht, obesitas, leververvetting en diabetes mellitus type 2 (DM2). Fructose kan tevens gastro-intestinale klachten geven, voornamelijk bij overmatige opname, bijvoorbeeld in het kader van specifieke diëten.

In dit artikel worden, naar aanleiding van een casus, verschillende gastro-intestinale aspecten van fructoseconsumptie besproken. Ook niet-aangeboren fructosegeïnduceerde metabole veranderingen in het kader van leververvetting en de verandering van de darmstructuur worden toegelicht, net zoals hoe men in de diagnostiek een ademtest kan gebruiken en welke therapeutische opties er voorhanden zijn.

Achtergrond

Fructose is een monosacharide die van nature in fruit en groenten voorkomt. Sinds de jaren 1970 wordt het als zoetstof toegevoegd aan frisdranken en vele andere voedingsmiddelen, bijvoorbeeld in de vorm van fructoserijke maïssiroop (FRM). In België bedraagt de gemiddelde inname van mono- en disachariden, zowel van nature aanwezig als toegevoegd, 109 g per dag, m.a.w. 20% van de energie is afkomstig uit suikers (1). De Hoge Gezondheidsraad adviseert om zomin mogelijk dranken te consumeren die meer dan 5% toegevoegde suikers bevatten omdat deze niet nodig zijn voor een gezond voedingspatroon (2). Men kan echter niet nagaan hoeveel Belgen zich hieraan houden omdat fabrikanten niet verplicht zijn om het percentage toegevoegde suikers in het product weer te geven. Ook aan dranken die als gezond worden beschouwd, zoals sport- en energiedranken, maar ook smoothies, wordt vaak veel FRM toegevoegd. Het verzadigingsgevoel bij producten met veel fructose is minder dan bij andere voedingsstoffen, wat bijdraagt aan overconsumptie. Men spreekt dan over 'fructoholisme', dat bij kinderen voor het eerst beschreven is in de context van lichamelijke en geestelijke gevolgen van overmatige fructoseopname (3). De toename van toegevoegde suikers, zoals fructose, in voedingsmiddelen is eveneens een belangrijke factor in het ontstaan en verergeren van overgewicht, obesitas, diabetes mellitus type 2 (DM2) en niet-alcoholische leververvetting (NAFLD) (4, 5). Dit geeft aan dat toegevoegde suikers een belangrijke rol spelen in de gezondheid.

In dit artikel worden, naar aanleiding van een casus, verschillende gastro-intestinale aandoeningen van fructoseconsumptie besproken. Niet-aangeboren fructosegeïnduceerde metabole veranderingen in het kader van leververvetting en veranderingen in de fysiologie van de darm worden toegelicht, samen met de diagnostiek en enkele therapeutische opties.

Casus

Op 13-jarige leeftijd besloot de hier besproken patiënte, met een blanco medische voorgeschiedenis, om vegetarisch te eten. In het begin waren er geen specifieke klachten en kon ze haar voeding, die voornamelijk uit groenten en fruit bestond (en dus met weinig koolhydraten), goed verdragen. Over een periode van 3 jaar kreeg ze echter steeds meer buikpijn en een opgeblazen gevoel met vaak waterdunne ontlasting, voornamelijk na het eten. De huisarts en de gynaecoloog schreven de klachten toe aan stress op school, waarop de patiënte leefstijladvies kreeg, maar niet de raad om bepaalde voedingsgroepen te mijden.

Tijdens een 6 maanden durende stageperiode in Canada kon ze het strikt vegetarische dieet niet blijven volgen. Haar voeding bestond voornamelijk uit koolhydraten en fastfood, waarmee de klachten grotendeels verdwenen. Bij terugkomst hervatte ze het vegetarische voedingspatroon van vóór haar vertrek en keerden de darmklachten terug. Ze verplaatste haar ontbijt, dat bestond uit 250 ml vooraf bereide smoothies, naar de lunch met het idee dat de klachten daarmee zouden verbeteren, hetgeen niet het geval bleek te zijn. De klachten waren zo ernstig dat de patiënte haar dagelijkse activiteiten niet meer normaal kon verrichten. Er trad een gewichtsverlies van 4 kg op (BMI van 18,4 kg/m²) doordat ze minder at vanwege de darmklachten. De huisarts verwees haar, 2 jaar na de stage in Canada, naar de tweede lijn voor aanvullende onderzoeken. Anamnestic waren er geen aanwijzingen voor een allergie of enige familiale belasting voor gastro-intestinale of auto-immuunziekten. Als medicatie gebruikte de patiënte orale anticonceptie en pijnstilling in de vorm van paracetamol en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's).

Uitgebreid bloedonderzoek toonde een verlaagd vitamine B12- en ferritinegehalte, waarschijnlijk

door de vegetarische leefstijl, waarvoor men orale vitamine B12-tabletten en een eenmalige ijzerinjectie toediende. De antistoffen tegen weefseltransglutaminase ter uitsluiting van coeliakie waren negatief. Het stoelgangonderzoek was negatief voor pathologische micro-organismen, zoals *Giardia lamblia*. De ileocoloscopie toonde een normaal slijmvlies van het colon en het terminale ileum en de bipten onthulden geen ontsteking. Op een gastroduodenoscopie zag men lichte gastritis met in de bipten een aanwijzing voor NSAID-gebruik. Men vond geen auto-immune gastritis of aanwijzing voor coeliakie in de bipten van het duodenum. De abdominale echografie toonde veel lucht in het abdomen, maar geen afwijkingen aan de parenchymateuze organen. De lactose-ademtest bevestigde de anamnestiche informatie dat melkproducten geen problemen opleverden, waarop men een fructose-ademtest uitvoerde. Kort na de inname van de fructosedrank ontstonden er heftige darmkrampen en diarree.

De diagnose van fructosemaldigestie werd gesteld en de patiënte startte een fructosevrij dieet gedurende 6 weken. Langzaam werd voeding met groenten en fruit geherintroduceerd zonder de consumptie van smoothies. Het gewicht herstelde naar een BMI van 20 kg/m² en lichte darmklachten treden nog sporadisch op.

Metabolisme van monosachariden

Het metabolisme van koolhydraten start in de mond, waar het enzym amylase, dat in het speeksel zit, zetmeel afbreekt tot maltose. Na passage door de maag, waar de lage pH het amylase geproduceerd in de mond afbreekt, wordt de vertering door pancreasamylase in het duodenum verdergezet. De koolhydraten worden afgebroken tot resorbeerbare monosachariden, zoals fructose, glucose en galactose (6). De opname door de enterocyt wordt gefaciliteerd door de volgende monosacharidetransporters:

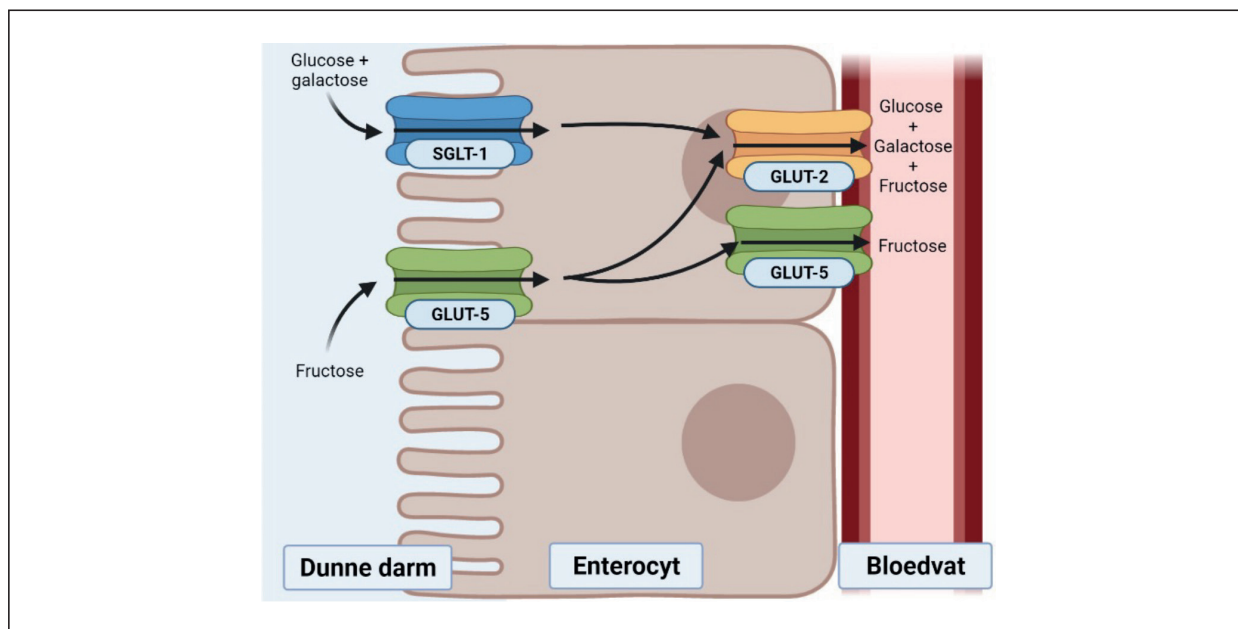


Fig. 1 | Vereenvoudigd overzicht van het transport van de monosachariden glucose, fructose en galactose vanuit de dunne darm naar het bloed door middel van transporters in de enterocyten (7).

GLUT-5: glucosetransporter 5, SGLT-1: natriumafhankelijke glucose-co-transporter 1.

voor glucose en galactose is dat natriumafhankelijke glucose-co-transporter 1 (SGLT-1) en voor fructose glucosetransporter 5 (GLUT-5). Aan de basolaterale zijde worden alle monosachariden voornamelijk via GLUT-2 afgegeven aan het portale bloed en in mindere mate fructose ook via GLUT-5 (fig. 1) (7). De lever neemt de via de vena portae vervoerde monosachariden voornamelijk op voor de opslag van energie in de vorm van glycogeen en verbranding, waarbij adenosinetrifosfaat (ATP) wordt gevormd. Het metabolisme van fructose verloopt via een ander metabool pad dan dat van glucose (8). Glucose, via pyruvaat gemetaboliseerd naar acetyl-co-enzym A, is een substraat voor de vorming van triglyceriden. Het glucosemetabolisme is gereguleerd door fosfofructokinase, waarvan de enzymatische activiteit geremd wordt door ATP. Bij een hoge concentratie ATP wordt de glucoseopname in de levercellen gereduceerd. Voor galactose, dat door galactokinase wordt omgezet in galactose 1-fosfaat en zo verder kan worden omgezet in glycogeen, wordt de enzymatische activiteit geremd als er een tekort is aan ATP. Dit is niet het geval voor fructose, dat door ketohexokinase wordt gemetaboliseerd tot fructose 1-fosfaat en niet geremd wordt door fluctuaties in ATP-concentraties. Met andere woorden, de fructoseopname en het metabolisme in de lever zijn niet feedbackgereguleerd. Hierdoor draagt het bij aan de-novo-lipogenese en remming van vetzuuroxidatie, waardoor een hoge fructoseopname resulteert in een toename van triglyceriden (9). Een ander mechanisme waarbij fructose bijdraagt aan leversteatose, is de omzetting van fructose in acetaat door de microbiota. Dit acetaat zorgt ervoor dat er, onafhankelijk van het metabole pad in de lever, ook een stijging is in de-novo-lipogenese (10).

Verworven fructose-intolerantie

De zeldzame erfelijke fructose-intolerantie, waarbij het enzym aldolase B ontbreekt, kenmerkt zich door klinische verschijnselen zoals heftige buikpijn,

obstipatie, diarree, transpiratie en in sommige gevallen tachycardie en hyperventilatie (8, 11). De diagnose wordt veelal op kinderleeftijd gesteld.

Een aantal van deze aspecifieke klachten treden ook op bij de overconsumptie van fructose, zoals geïllustreerd in de casus. Vooral de hoge inname van vooraf bereide smoothies, waaraan extra fructose in de vorm van FRM was toegevoegd om deze op smaak te brengen, veroorzaakte de gastro-intestinale klachten. Hoewel de symptomatologie overlapt met erfelijke fructose-intolerantie, is de pathofysiologie verschillend.

De overmaat aan fructose wordt deels opgenomen en metabool verwerkt (12). Te veel fructose-inname zorgt ervoor dat de transporters GLUT-5, GLUT-2 en SGLT-2 niet voldoende in staat zijn om alle fructose op te nemen in de bloedbaan. Hierdoor blijft een deel ervan in het intestinale lumen, waardoor de osmotische balans verandert en er water wordt getrokken in het lumen van de dunne darm, wat zorgt voor diarree (13). Dit kan de darmmotiliteit verstoren en zorgen voor een versnelde passage. Anderzijds kan fructose door darmbacteriën worden gefermenteerd, hetgeen bijdraagt aan de productie van darmgassen (14, 15). Dit verklaarde de klachten bij de patiënte, zoals de waterige ontlasting en het opgeblazen gevoel. Het exacte mechanisme van fructose-intolerantie is nog niet geheel duidelijk en waarschijnlijk bestaat er een grote variatie, waarbij de rol van het microbiom nog niet geheel is uitgeklaard (7).

Fysiologische veranderingen in de darm

door fructose

Een interessante bevinding in dierproefonderzoek toonde dat fructoseconsumptie een effect heeft op de microvilli in de darm. Het aantal microvilli was niet toegenomen, maar wel de lengte, waardoor de opnamecapaciteit werd vergroot. Fructose

zorgde ervoor dat de overlevingsmechanismen van de cellen werden geactiveerd. Hierdoor gingen de cellen niet in apoptose en was er een grotere kans op het ontstaan van kwaadaardige gezwellen gezien de onbeperkte celgroei (16). Bij mensen hebben recente epidemiologische studies een associatie aangetoond tussen enerzijds een hoge inname van frisdranken gedurende de adolescentie en de volwassenheid en anderzijds het risico op colorectale adenomen en kanker (17, 18). Eveneens vond men dat fructose de darmbarrière aantast. Dit zorgt voor een verandering in het microbioom, een reductie van de mucuslaag en een verandering in de consistentie, een onderbreking van de 'tight junction proteins' (TJP's), een verstoorde celdeling, een verhoogde permeabiliteit en een verplaatsing van pathogenen en andere schadelijke stoffen, met inflammatie als gevolg (19). Vooral in het duodenum zag men bij een hoge fructose-inname bij muizen een daling in de TJP's (20). Nader onderzoek hierover bij mensen is nodig.

Andere aandoeningen geassocieerd met fructoseoverconsumptie

Er komt steeds meer bewijs voor het feit dat overconsumptie van toegevoegde suikers, met name fructose en sucrose (een disacharide van fructose en glucose), de metabole balans ernstig kan verstoren. Verschillende aandoeningen, zoals DM2 en NAFLD, zijn hieraan gelinkt (5). Zoals hierboven beschreven, kan de inname van fructose zorgen voor een stijging in de intrahepatische lipidenconcentratie, zoals men ziet bij NAFLD (21). Enkele observationele studies hebben het verband aangetoond tussen de consumptie van industrieel toegevoegde fructose in onder meer frisdranken en NAFLD (22-24). In 2 cohortstudies bleek de inname van fructose zelfs de beste voorspeller te zijn voor de aanwezigheid van NAFLD (25, 26). Een afname van de fructose-inname was dan weer geassocieerd

met een significante reductie in de intrahepatische lipidenconcentratie gemeten via een proton-MR-spectroscopie bij personen met NAFLD (27). Niet in elke studie werd echter teruggevonden dat fructoseconsumptie leversteatose veroorzaakt (28, 29). Verder robuust onderzoek is dus nodig om de relatie tussen NAFLD en de overconsumptie van industrieel toegevoegde fructose te bevestigen.

Implicaties voor de dagelijkse praktijk

De diagnose van een niet-erfelijke, verworven fructose-intolerantie is een uitsluitingsdiagnose die bevestigd kan worden middels een fructoseademtest. Vóór de test krijgt de patiënt een glas water waarin 25 g fructose, het equivalent van 350 ml frisdrank, is opgelost (30). Een minimale dosis fructose die door de meeste mensen wordt verdragen, is nog niet bepaald. Men weet echter wel uit onderzoek dat dosissen onder 25 g geen abdominale symptomen veroorzaken bij gezonde vrijwilligers en personen met een gekende fructose-intolerantie (31). Op verschillende tijdstippen meet men de waterstofconcentratie (H₂) in de uitgeademde lucht. De test is positief wanneer er een toename is van meer dan 20 ppm ('parts per million') waterstof in de uitgeademde lucht ten opzichte van baseline, waarbij een specificiteit en een sensitiviteit van respectievelijk 100% en 60% zijn beschreven (32). Recent Europese en Noord-Amerikaanse richtlijnen adviseren een fructose-H₂-ademtest omdat het een goede en veilige methode is om, na het uitsluiten van bacteriële overgroei in de dunne darm, fructosemalabsorptie aan te tonen (30, 31).

De behandeling van zowel erfelijke als verworven fructose-intolerantie bestaat uit fructose- en sucrosevrije voeding. Zoals beschreven in de casus, werd fructose na enige tijd geherintroduceerd, hetgeen niet gebeurt bij de erfelijke vorm. Omdat fructose in veel voedingsmiddelen aanwezig is, kan men ervoor kiezen om de voeding zodanig

Tabel 1 | De hoeveelheid fructose op het totale gewicht weergegeven in procent voor verschillende soorten fruit in vergelijking met Coca-Cola waaraan FRM is toegevoegd (34, 35).

Voedingsmiddel	% d-fructose
Appels	7,6
Bananen	2,7
Vijgen	2,8
Gedroogde vijgen	26
Blauwe bessen	3,6
Gedroogde pruimen	14,8
Gedroogde rozijnen	33,8
Coca-Cola met FRM	60,6

FRM: fructoserijke maïssirop.

Tabel 2 | Algemeen overzicht van voedingsmiddelen met een laag en een hoog fructosegehalte (15, 33).

Categorie	Voeding met weinig fructose	Voeding met veel fructose
Fruit	Avocado, cranberry, limoen, cantaloupemeloen, ananas, aardbei, mandarijn en banaan	Fruit en vooral geconcentreerd fruitsap in brik en gedroogd fruit zoals rozijnen
Groenten	Bamboescheuten, bieten, wortelen, selderij, bieslook, groene pepers, boerenkool, pastinaak, pruimtomaten, radijzen, rabarber, spinazie, zoete aardappels, raapstelen, witte aardappels, winterpompoeien Spruitjes, kool, bloemkool en sla kunnen gasvorming bevorderen	Artisjokken, asperges, broccoli, chutney, prei, champignons, uien, erwten, rode paprika's, sjalotten, tomatenpuree, tomatenproducten (tomaten in blik, ketchup)
Granen en graanproducten	Boekweitmeel, maïschips, maïsmeel, maïstortilla's, glutenvrij brood, crackers en pasta's zonder toegevoegde FRM, grutten, havermout, popcorn zonder FRM, quinoa, rijst, roggebrood zonder toegevoegde FRM, sobanoedels en alle andere meelsoorten die van toegestane granen zijn gemaakt	Voedingsmiddelen met tarwe als hoofdbestanddeel (tarwebrood, pasta, couscous), granen met toegevoegd gedroogd fruit, granen met toegevoegde FRM
Vlees	Onbewerkt vlees van alle soorten (rundvlees, kip, vis, eieren, enz.) Peulvruchten, tofu (kunnen gasvorming geven), notenpasta's zonder FRM	Gemarineerd of verwerkt vlees dat beperkte ingrediënten bevat
Melkproducten	Melk, kaas, yoghurt, sojamelk, rijstmelk, amandelmelk zonder toegevoegde FRM	Elk product met FRM zoals voorbewerkte yoghurts en gearomatiseerde melk

FRM: fructoserijke maïssirop.

aan te passen dat de fructosegerelateerde gastro-intestinale belasting laag is. Goede uitleg en voorlichting van de patiënt zijn cruciaal, vooral ten aanzien van het gebruik van met fructose gezoute dranken.

Bij de patiënte uit de casus gaf een fructosevrij dieet waarbij de kant-en-klare smoothies werden vermeden een verlichting van de klachten. Gezien het verband tussen een hoge fructose-inname, gastro-intestinale klachten en het ontstaan van metabole aandoeningen, zoals onder meer DM2 en NAFLD, is het zaak dat men de fructoseconsumptie sterk vermindert.

Er zijn nog geen specifieke richtlijnen beschikbaar voor de behandeling van fructoseoverconsumptie of de preventie hiervan. Tijdens de anamnese zouden artsen meer in detail moeten vragen naar de suikerconsumptie en het frisdrankgebruik. Bij ernstige klachten en een bewezen fructose-intolerantie raadt men aan om te starten met een eliminatiefase, waarbij patiënten worden aangemoedigd om zomin mogelijk fructose te consumeren gedurende minstens 2 weken. Na de eliminatiefase en het verdwijnen van de symptomen kan men proberen om voedingsmiddelen met fructose en sucrose opnieuw te introduceren totdat er opnieuw symptomen optreden. Omdat fructose aanwezig is in veel voedingsmiddelen in natuurlijke of toegevoegde vorm, kan men aan de hand van de tabel kiezen welke voedingsmiddelen worden geherintroduceerd in de voeding (tabel 1 en 2). In broccoli bijvoorbeeld maakt fructose tussen 48,8% en 56,9% van het totale aantal suikers uit zodat men kan starten met andere voedingsmiddelen (33). Voor de metabole veranderingen, die bijvoorbeeld optreden in het kader van leververvetting, lijkt een drastische afname van de suikerconsumptie cruciaal. Hiervoor is er voldoende wetenschappelijk bewijs, maar dit heeft zich nog niet vertaald in een uniforme aanpak, noch in algemene richtlijnen en adviezen vanuit het ministerie van Volksgezondheid.

Besluit

Gezondheidsmedewerkers en voedingsdeskundigen zullen zich er steeds meer van bewust worden dat een mindering in de suikerconsumptie, in het bijzonder fructose, belangrijk is in de preventie van zowel gastro-intestinale klachten als metabole aandoeningen. Het is essentieel om de bevolking te informeren over wat de gevolgen zijn voor de gezondheid en het ontstaan van chronische ziekten. Actief vragen naar de suikerconsumptie, ter verklaring van gastro-intestinale klachten en metabole aandoeningen, zou een belangrijk onderdeel van de anamnese moeten zijn. Hierdoor worden afwijkingen eerder opgespoord en kan men eenvoudige preventieve maatregelen treffen door middel van adequate voorlichting. Zolang fructoseconsumptie geen dagelijkse zonde is, ontstaan er, bij de normale consumptie van fruit, geen gezondheidsproblemen. De 'gezonde' innamehoeveelheid is echter niet exact aan te geven en is waarschijnlijk ook individueel bepaald.

Het is echter niet realistisch om te streven naar een suikervrije maatschappij, maar een reductie van de consumptie van toegevoegde suikers en met name een afname van de fructoseopname is essentieel voor de volksgezondheid. Om dit te realiseren, spreekt men er al geruime tijd over om een suikertaks in te voeren om de inname van monosachariden, zoals fructose in de vorm van frisdranken, te verminderen. In verschillende landen, zoals Mexico, is deze belasting ingevoerd en heeft het al effect gehad, met een consumptiedaling van 7,6%. Ook België voerde in 2015 een dergelijke suikertaks in, maar dit heeft nog geen positief gezondheidseffect veroorzaakt omdat de belasting veel te laag is (€ 0,03 per liter).

Er is dus nog een lange weg te gaan omdat de participatie van de voedingsmiddelenindustrie hierin cruciaal is en reclame van ongezonde voeding met suikers en snoep, net zoals tabak, in de toekomst zal moeten worden afgeschaft.

Mededelingen

Belangenconflict

De auteurs vermelden geen belangenconflict.

Financiële ondersteuning

Er werd geen financiële ondersteuning ontvangen voor dit manuscript.

Aansprakelijkheid en copyright

Hierbij verklaren alle auteurs akkoord te gaan met de opgelegde regels in verband met aansprakelijkheid en copyright.

Patiënttoestemming

De patiënte uit de casus is coauteur van het manuscript en heeft haar toestemming gegeven voor publicatie.

Affiliaties

- ¹ Faculteit geneeskunde en levenswetenschappen, Universiteit Hasselt.
- ² School of Nutrition and Translational Research in Metabolism (NUTRIM), Universiteit Maastricht, Nederland.
- ³ Afdeling maag-, darm- en leverziekten, Ziekenhuis Oost-Limburg Genk.
- ⁴ Afdeling interne geneeskunde, onderafdeling maag-, darm- en leverziekten, Universitair Medisch Centrum Maastricht, Nederland.
- ⁵ Correspondentieadres: G.H. Koek, afdeling interne geneeskunde, onderafdeling maag-, darm- en leverziekten, Universitair Medisch Centrum Maastricht, P. Debyelaan 25, 6202 AZ Maastricht, Nederland; e-mail: gh.koek@mumc.nl

Literatuur

1. Voedselconsumptiepeiling 2014-2015-2016. Koolhydraten (https://fcs.wiv-isp.be/nl/Gedeelde%20%20documenten/NEDERLANDS/Samenvatting%20_NL_Finaal_web.pdf).
2. Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor de Belgische volwassen bevolking met een focus op voedingsmiddelen. Brussel: HGR, 2019.
3. Ribeiro A, Igual-Perez MJ, Santos Silva E, Sokal EM. Childhood fructoholism and fructoholic liver disease. *Hepatol Commun* 2019; 3: 44-51.
4. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 1961-1971.
5. Lelis DF, Andrade JMO, Almenara CCP, Broseguini-Filho GB, Mill JG, Baldo MP. High fructose intake and the route towards cardiometabolic diseases. *Life Sci* 2020; 259: 118235.
6. Boron W, Boulpaep E. Carbohydrate digestion. In: Hall JE, Guyton AC. *Medical physiology*, second edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012: 949-953.
7. Ferraris RP, Choe JY, Patel CR. Intestinal absorption of fructose. *Annu Rev Nutr* 2018; 38: 41-67.
8. Rumping LHRW, Kok I, van Hasselt PM, Visser G. Hereditaire fructose-intolerantie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014; 15: 158.
9. Todoric J, Di Caro G, Reibe S, et al. Fructose stimulated de novo lipogenesis is promoted by inflammation. *Nat Metab* 2020; 2: 1034-1045.
10. Zhao S, Jang C, Liu J, et al. Dietary fructose feeds hepatic lipogenesis via microbiota-derived acetate. *Nature* 2020; 579: 586-591.
11. Gaughan S, Ayres L, Baker PR. Hereditary fructose intolerance. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, 1993.
12. Jang C, Hui S, Lu W, et al. The small intestine converts dietary fructose into glucose and organic acids. *Cell Metab* 2018; 27: 351-361.e3.
13. Benardout M, Le Gresley A, ElShaer A, Wren SP. Fructose malabsorption: causes, diagnosis and treatment. *Br J Nutr* 2022; 127: 481-489.
14. Barrett JS, Gearry RB, Muir JG, et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 874-882.
15. Fedewa A, Rao SS. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16: 370.
16. Taylor SR, Ramsamooj S, Liang RJ, et al. Dietary fructose improves intestinal cell survival and nutrient absorption. *Nature* 2021; 597: 263-267.
17. Hur J, Otegbeye E, Joh HK, et al. Sugar-sweetened beverage intake in adulthood and adolescence and risk of early-onset colorectal cancer among women. *Gut* 2021; 70: 2330-2336.
18. Joh HK, Lee DH, Hur J, et al. Simple sugar and sugar-sweetened beverage intake during adolescence and risk of colorectal cancer precursors. *Gastroenterology* 2021; 161: 128-142.e20.
19. Régnier M, Van Hul M, Knauf C, Cani PD. Gut microbiome, endocrine control of gut barrier function and metabolic diseases. *J Endocrinol* 2021; 248: R67-R82.

20. Volynets V, Louis S, Pretz D, et al. Intestinal barrier function and the gut microbiome are differentially affected in mice fed a Western-style diet or drinking water supplemented with fructose. *J Nutr* 2017; 147: 770-780.
21. 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: 2434-2442.
22. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Edmonds PJ, Cheungpasitporn W. Associations of sugar- and artificially sweetened soda with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *QJM* 2016; 109: 461-466.
23. Zhang S, Gu Y, Bian S, et al. Soft drink consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: results from the Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH) cohort study. *Am J Clin Nutr* 2021; 113: 1265-1274.
24. He K, Li Y, Guo X, Zhong L, Tang S. Food groups and the likelihood of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2020; 124: 1-13.
25. Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosowski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol* 2009; 51: 918-924.
26. Assy N, Nasser G, Kamayse I, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 811-816.
27. Simons N, Veeraiah P, Simons P, et al. Effects of fructose restriction on liver steatosis (FRUITLESS); a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2021; 113: 391-400.
28. Jin R, Welsh JA, Le NA, et al. Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with NAFLD. *Nutrients* 2014; 6: 3187-3201.
29. Lê KA, Faeh D, Stettler R, et al. A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1374-1379.
30. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: the North American consensus. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 775-784.
31. Hammer HF, Fox MR, Keller J, et al. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. *United European Gastroenterol J* 2022; 10: 15-40.
32. Strocchi A, Corazza G, Ellis CJ, Gasbarrini G, Levitt MD. Detection of malabsorption of low doses of carbohydrate: accuracy of various breath H₂ criteria. *Gastroenterology* 1993; 105: 1404-1410.
33. Rosa E, David M, Gomes MH. Glucose, fructose and sucrose content in broccoli, white cabbage and Portuguese cabbage grown in early and late seasons. *J Sci Food Agric* 2001; 81: 1145-1149.
34. Johnson JM, Conforti FD. Fructose. In: Caballero B. *Encyclopedia of food sciences and nutrition*, second edition. Oxford: Academic Press, 2003: 2748-2752.
35. Walker RW, Dumke KA, Goran MI. Fructose content in popular beverages made with and without high-fructose corn syrup. *Nutrition* 2014; 30: 928-935.

ABSTRACT

Fructose: a sweet sin

Fructose, a monosaccharide, is found in fruit and vegetables. Since the 1970s, it has been added as a sweetener to soft drinks and many other foods, resulting in a growing intolerance and malabsorption of fructose. Rising fructose consumption is also a major factor in the development and worsening of overweight, obesity, fatty liver and diabetes mellitus type 2. Furthermore, fructose can cause gastrointestinal complaints, especially in the case of excessive intake, for example in the context of specific diets.

Based on a case study, this article describes various gastrointestinal aspects of fructose consumption. Non-congenital fructose-induced metabolic changes in the context of fatty liver and the change in the intestinal structure are also discussed, as well as breath tests to diagnose fructose intolerance and several therapeutic options.