

Fruktoses indvirkning på appetitreguleringen

Fruktose har en høj sødeevne og er anvendt i stort omfang som erstatning for sukker. High-fructose corn sirup (HFCS) anvendes især i drikkevarer i udlandet, bl.a. i USA. HFCS er ikke almindeligt anvendt i Danmark. Ligesom prævalensen af fedme er steget de sidste årtier, er indtaget af HFCS også steget. HFCS' rolle i fedmeepidemien er omdiskuteret, og fruktose er blevet mistænkt for at stimulere appetitten.

Ann Roskjær



Årsagen til denne mistanke er, at fruktose ikke i samme omfang som glukose stimulerer insulinsekretionen (1). Insulin virker anorektisk og stimulerer leptinkoncentrationen, der hæmmer appetitten.

Appetitregulering

Appetitreguleringen kan inddeles i tre kategorier:

1. Adfærds- og psykologiske aspekter
2. Perifer fysiologi og -metabolisme (det gastrointestinale system)
3. Interaktion mellem neurotransmittere og metabolitter i det centrale nervesystem (CNS)

Fordøjelse og absorption finder sted i det gastrointestinale system, mens sensitiviteten for sult og mæthed forefindes i CNS.

Den centrale appetitregulering

Hypothalamus er et vigtigt center for appetitreguleringen, og der modtages vigtige signaler fra den perifere del af kroppen.

Hypothalamus er inddelt i cellekerner, hvori "arcuate cellekerner" (ARC) indgår. ARC indeholder receptorer, som forbindes med kropsfedme. Blodbane-barrieren er ikke helt tæt i ARC, hvilket gør, at blodbærende molekyler lettere kommer til den del af hypothalamus. ARC virker på to forskellige neurale enheder: Den ene enhed udgøres bl.a. af propiomelanocrotin (POMC) (2,3). I ARC spaltes POMC, så det kommer til at virke på neuroner i hypothalamus og andre steder i hjernen, hvilket forårsager reduktion af fødeindtaget. POMC har en katabolsk effekt. Den

anden enhed er agouti-relateret peptid (AgRP) og neuropeptid Y (NPY). AgRP og NPY øger fødevarerindtaget og har derfor modsat virkning end POMC. NPY virker på Y receptorer og stimulerer fødeindtaget. Både AgRP og NPY er anabolske, og indtaget af føde stiger, når de er aktiveret (2). Når kropsfedtmassen øges, stiger insulin og leptin, og PNY og AgRP aktivitet falder, hvilket giver stigning i katabolske signaler, som leder til reduktion i fødeindtaget (2).

Der er forskellige mekanismer, som får mennesker til at spise, og det såkaldte belønningssystem involverer interaktioner mellem forskellige systemer, bl.a. opioider, dopaminsystemet, endocannabinoider og serotonin (2). Et studie med mikrodialyse har vist, at stimulation med sukrose og herved indirekte fruktose giver øget dopaminsekretion i cellerkernerne i accumben (Centralt område i CNS som har indvirkning på appetitreguleringen), hvilket giver øget lykkefølelse (4).

Den perifere appetitregulering

Hormonsignaler, som omfatter den perifere appetitregulering, kan inddeles i to kategorier:

- Den ene kategori videresender signaler om, at et måltid giver mæthed, og vedrører perioden mellem mæthed og sult.
- Den anden kategori inkluderer hormoner som insulin og leptin, der udskilles proportionalt med mængden af kropsfedt. Der kan udvikles resistens over for insulin og leptin, bl.a. hos overvægtige, hvilket gør, at hormonerne reelt ikke virker på appetitreguleringen hos disse personer.

Peptider spiller en essentiel rolle i appetitreguleringen, og tabel 1 viser vigtige peptiders effekt på appetitreguleringen.

Det eneste tarmpeptid, som på nuværende tidspunkt er kendt som orexigenetisk, er ghrelin, de øvrige peptider er anorektiske. Tarmpeptiderne har virkning på vagusnerven, der spiller en afgørende rolle for appetitreguleringen, da den viderebringer informationer mellem tarm og CNS (7).

Insulin og leptins indvirkning på appetitreguleringen

Insulin og leptin har en vigtig funktion i langtidsappetitreguleringen. Disse hormoner sender vigtige signaler med information om energiindtaget til CNS (8).

Insulinreceptorer sidder på hjerneneuroner med højeste koncentration i hypothalamus, hippocampus og cortex. De er involverede i energiindtaget og virker i hjernen som et anorexigenisk signal. Insulin modificerer også fødeindtaget ved at stimulere leptinsekretionen. Leptin er reguleret af en insulininduceret ændring i glukosemetabolismen i fedtcellerne (9). Insulinkoncentrationerne er følsomme overfor akut effekt af kostindtaget, men insulins virkning på glukosehomeostasen er vigtigere end dets virkning på kropsvægt (2,10).

Leptin er proteinproduktet af det "obese (ob) gen", syntetiseres i fedtvæv og cirkulerer i koncentrationer, som er proportionale med kropsfedtmassen. Leptin virker på neuroner i ARC, stimulerer anorexigeniske neuroner og hæmmer orexigeniske neuroner (2, 11).

Fruktoses indvirkning på blodglukose

I 1953 kom Mayer med en glukostatisk teori. Teorien er, at lave glukosekoncentrationer stimulerer sult, og høje glukosekoncentrationer inducerer mæthed og ophør af kostindtag (12). Høje glukosekoncentrationer udløser høje insulinkoncentrationer, som stimulerer leptin gen ekspresion og -sekretion. Insulin har en afgørende rolle for den fysiologiske regulering af leptin og har indflydelse på leptins døgnrytme (13). Studier har vist, at lave blodglukosekoncentrationer er associeret med øget kostindtag (12). Fruktose stimulerer ikke insulinsekretionen fra β -cellerne i pancreas pga. lavere koncentrationer af fruktosetransporter 5 (GLUT5) i β -celler (14). GLUT5 findes tilsyneladende ikke i hjernen, hvilket gør, at fruktose ikke kan optages i hjernen og fremkalde mæthedssignaler, som glukose kan (7). Se tabel 2.

I et dyrestudie af Lindquist et al., hvor 72 rotter indtog fruktoseopløsning i 2 uger, sås efterfølgende en nedregulering af hypothalamus NPY mRNA, som stimulerer fødeindtaget. POMC mRNA var også nedreguleret (19).

Tabel 1. Produktion, funktion og målorgan for gastrointestinale peptider

Peptid	Produktionssted	Funktion	Målorgan
Grehlin	X/A-like endokrine celler i ventriklens gastric fundus	Har direkte orexigenetisk effekt	Hypothalamus, hypofyse og hjernestamme
CCK	I-celler i duodenum og proximale jejunum	Hæmmer ventrikeltømningen Hæmmer motiliteten i tarmen	Ventrikel
GLP-1	L-celler i ileum og colon	Hæmmer ventrikeltømningen Direkte appetit hæmmende effekt på hjernen Stimulerer glukose afhængig insulinsekretion og hæmmer glukagonudskillelse	Ventrikel Hypothalamus
PYY	L-celler i ileum og colon	Hæmmer ventrikeltømning Direkte appetithæmmende effekt på hjernen	Ventrikel Hypothalamus
PP	Hovedsageligt i PP-celler i langerhanske øer i pancreas	Direkte appetithæmmende effekt på hjernen	CNS
Oxyntomodulin	L-celler i tarmen	Direkte appetithæmmende effekt på hjernen	Hypothalamus

CCK, Cholecystokinin; GLP-1; glukagon-like peptid-1; PYY, peptid tyrosin-tyrosin; CNS, central nervesystem (5, 6)

Tabel 2. Fruktoses indvirkning på glukose-, insulin-, ghrelin- og GLP-1 koncentrationer samt indvirkning på energiindtaget

Forfatter Årstal	Antal forsøgspersoner	Isokaloriske diæter	Glukose-, leptin-, ghrelin- og GLP-1-koncentrationer	Energiindtag ved efterfølgende måltid
Teff et al (8) 2004	n=12	F: 30% kcal G: 30% kcal	Signifikant forskel på insulin, leptin og ghrelin	Ingen signifikant forskel
Kong et al (15) 1999	n=8	F: 75g G: 75g	Signifikant forskel på glukose, insulin og GLP-1	Ingen signifikant forskel
Akhavan et al (16) 2007	n=12	F80/G20 F20/G80	Signifikant forskel på ghrelin Ingen signifikant forskel på glu- kose og insulin	Signifikant reduktion ved F20/G80
Soenen et al (17) 2007	n=30	F36/G64 F59/G41	Ingen signifikant forskel på glu- kose, insulin, GLP-1 og ghrelin	
Monsivais et al (18) 2007	n=37	F42/G48 F55/G45		Ingen signifikant forskel Ingen signifikant forskel

Diskussion

Der er tvivl om evidensen bag den glukostatiske teori. Teorien antyder, at lave glukosekoncentrationer stimulerer sult, og høje glukosekoncentrationer inducerer mæthed. Ophør af kostindtag understøttes af, at høje glukosekoncentrationer resulterer i høje insulinkoncentrationer, som stimulerer leptin gen ekspression og sekretion og inducerer mæthed (13).

Forskellige studier viser divergerende resultater for, hvorvidt insulin-, glukose-, ghrelin- og leptinkoncentrationer er signifikant forskellige efter indtagelse af enten høj-fruktose diæt eller høj-glukose diæt (8, 16, 17). Det er derfor ikke muligt at vurdere, om fruktose har øget eller hæmmende effekt på blodglukose og på appetithormonerne. Et studie viser, at fruktose stimulerer GLP-1 i mindre grad end glukose, og herved antydes, at fruktose øger appetitten (15). Et andet studie viser dog ingen signifikant forskel på GLP-1 koncentrationen ved enten høj-fruktose diæt eller høj-glukose diæt (17).

Der er divergerende resultater for, hvorvidt høj-fruktose diæt hæmmer energiindtaget. 4 studier viser ingen signifikant forskel på energiindtaget ved enten høj-fruktose diæt eller høj-glukose diæt (8, 15, 17, 18). Et studie viser, at høj fruktose-diæt hæmmer energiindtaget. Dette studie havde stor difference mellem høj-fruktose diæt og høj-glukose diæt (F80/G20, F20/G80) (16). Dyreforsøg viser, at indtagelsen af fruktoseopløsning nedregulerer hypothalamus NPY mRNA, som stimulerer fødeindtaget, hvilket tyder på, at indtagelse af fruktoseopløsning hæmmer energiindtaget (19).

Det er uvist, hvorvidt fruktose hæmmer eller stimulerer appetitten, og evidens på kort sigt for den glykostatisk teori er tvivlsom. Der er i dette litteraturstudie ikke fundet nogen langtidsstudier, som undersøger fruktoses indvirkning på appetitreguleringen. Det er derfor svært at sige, om fruktose stimulerer appetitten på længere sigt, men insulin og leptin kan siges at have betydning for langtidsreguleringen af appetitten. Fruktose kan dog meget vel have indvirkning på appetitreguleringen ved at stimulere appetitten på længere sigt.



Der er kun få mindre, randomiserede kontrollerede korttidsstudier, som omhandler fruktoses indvirkning på appetitreguleringen, derfor ønskes flere studier, og der ønskes især større viden om fruktoses indvirkning på appetitreguleringen på længere sigt.

Konklusion

Fruktosemetabolismen stimulerer ikke insulinsekretionen i samme grad, som glukosemetabolismen gør det. I studier, hvor fruktoseopløsninger indtages, og hvor der efterfølgende tages blodprøver, ses ikke signifikant forskel på koncentrationen af glukose, insulin, leptin eller ghrelin. I studier, hvor fruktoseopløsning indtages, og hvor der efterfølgende indtages en kontrolleret diæt, ses divergerende resultater på energiindtaget. Det er uvist, om fruktose har betydning for appetitreguleringen på kort sigt. Der er ingen langtidsstudier med fruktose og appetitreguleringen, og det er således også uvist, om fruktose har betydning for appetitreguleringen på længere sigt. Studier tyder på, at insulin og leptin har betydning for langtidsregulering af appetitten, hvorfor fruktose teoretisk kan påvirke appetitreguleringen på længere sigt.

anrj@steno.dk

Abstract

Background

High fructose corn syrup (HFCS) is one of the most common sweeteners in beverages, especially in the US. Researchers are concerned whether HFCS may have an appetite-stimulating effect because it does not stimulate insulin secretion the way glucose does.

Aim

The aim of this review is to study the impact of fructose on the appetite regulation.

Subjects: n=99 healthy men and women.

Method

This is a review of randomized, controlled short-term intervention studies, in which the subjects ingest isocaloric diets with either high-fructose or high-glucose contents, focusing on the possible occurrence of significant differences in levels of blood glucose, appetite regulating hormones and energy intake at the subsequent meal.

Results

The various studies show inconsistent results as to whether high-glucose and high-fructose ingestion produce significantly different responses in insulin, glucose, ghrelin, leptin and GLP-1 productions. Also, results are inconsistent as to whether a high-fructose diet inhibits the subsequent energy intake as compared to a diet high in glucose.

Conclusion

This review does not produce evidence for either inhibition or stimulation of the appetite regulation in short term, when eating fructose.

Referencer

1. Rodin J, Reed D and Jamner L. Metabolic effects of fructose and glucose: implications for food intake. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 683-689.
2. Druce A og Bloom SR. The regulation of appetite. *Arch Dis Child* 2009; 91: 183-187.
3. Chaudhri OB, Salem V, Murphy KG and Bloom SR. Gastrointestinal Satiety Signals. *Annu. Rev. Physiol.* 2008; 70: 239-255.
4. Cupples WA. Physiological regulation of food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R1438-R1443.
5. Delzenne N, Blundell J, Brouns F, Cunningham K, Graaf K De, Erkner A et al. Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans. *Obesity* 2010; 11: 234-250.
6. Hameed S, Dhillon WS and Bloom SR. Gut hormones and appetite control. *Oral diabetes* 2009; 15: 18-26.
7. Ferguson A and Sharkey KA. How Satiety Factors Reach CNS Appetite Centres. *Immun, Endoc. & Metab. Agents in Med. Chem.* 2008, 8: 286-291.
8. Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M et al. Dietary Fructose Reduces Circulation Insulin and Leptin, Attenuates Postprandial Suppression of Ghrelin, and Increases Triglycerids in Women. *JCEM* 2004; 89: 2963-2972.
9. Bray AG, Nielsen SJ and 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: 537-543.
10. Pliquett RU, Führer D, Falk S Zysset S, von Cramon DY and Stumvoll M. The Effects of Insulin on the Central Nervous System – Focus on Appetite Regulation. *Horm Metab Res* 2006; 38: 442-446.
11. Ribiere C and Plut C. Nutritional Regulation of Leptin Signaling. *Current Hypertension Reports* 2005; 7: 11-16.
12. Anderson GH and Woodend D. Consumption of sugars and the regulation of short-term satiety and food intake. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 843S-849S
13. Elliott SS, Kein NL, Stern JS, Teff K and Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 11-22.
14. Holt SHA, Brand-Miller JC, Petocz P and Farmakalidis E. A satiety index of common foods. *E J Clin Nutr* 1995; 49: 675-690.
15. Kong MF, Chapman I, Goble E, Wishart J, Wittert G, Morris H et al. Effects of oral fructose and glucose on GLP-1 and appetite in normal subjects. *Peptides* 1999; 20: 545-551.
16. Akhavan T and Anderson GH. Effects of glucose-to-fructose ratios in solutions on subjective satiety, food intake, and satiety hormones in young men. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1354-1363.
17. Soenen S, Westerterp-Plantenga MS. No difference in satiety or energy intake after high-fructose corn syrup, sucrose, or milk preloads. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1586-1594.
18. Monsivais P, Perrigue MM and Drewnowski A. Sugars and satiety: does the type of sweetener make a difference? *Am J Clin Nutr* 2007; 86:116-123.
19. Lindqvist A, Balemans A and Erlanson-Albertsson C. Effects of sucrose, glucose and fructose on peripheral and central appetite signals. *Regpep* 2008; 150: 26-32.