

A fruktóz és a fruktózingtolerancia

Buzás György Miklós dr.

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Kiemelten Közhasznú Nonprofit Kft., Budapest

A fruktóz gyümölcsökben és zöldségekben természetesen előforduló monoszacharid. Az utóbbi évtizedekben világszerte jelentősen megnövekedett a fruktóz bevétele, elsősorban az üdítőitalokban használt magas fruktóztartalmú kukoricakeményítő szirup által. Fogyasztásában Magyarország az Egyesült Államok után az „előkelő” 2. helyen áll. A fruktóz a 2-es és 5-ös glükóztanszporter fehérje révén szívódik fel a bélből és jut a vérből a májba, ahol előbb fruktóz-1-foszfáttá, majd fruktóz-1,5-difoszfáttá alakul, amely gliceraldehidre és dihidroacetón-foszfátra bomlik, amik bekapcsolódnak a glikolízisbe, triglicerid- és húgysavképződésbe. A fruktózingtolerancia prevalenciája világszerte széles keretek között ingadozik. A fruktózingtolerancia tünetei hasonlóak a tejcukor-érzékenységhöz. A fruktózingmalabszorpciót hidrogénkilégzési teszttel vizsgálják. A fruktózingmalabszorpció meghatározása költséges és körülményes. A fruktózingmalabszorpció fokozza az intestinalis motilitást és szenzitivitást, elősegíti a bakteriális biofilm képződését, prebiotikumként szolgál a bélflóra számára, részt vesz a gastrooesophagealis reflux és irritábilis bél kialakulásában. A fruktózingfogyasztás elősegíti a fogszuvasodást, a nem alkoholos zsírmáj képződését, és feltételezik szerepét a daganatképződésben is. A fruktózingtolerancia kezelésében a fruktózingfogyasztás egyénre szabott csökkentése és a FODMAP diéta ad kedvező választ. A xilóz-izomeráz enzim tünetileg hatásos. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(43), 1708–1716.

Kulcsszavak: bakteriális biofilm, fruktóz, fruktózingtolerancia, kilégzési teszt, nem alkoholos zsírmáj, prebiotikum

Fructose and fructose intolerance

Although fructose was discovered in 1794, it was realised in recent decades only that its malabsorption can lead to intestinal symptoms while its excessive consumption induces metabolic disturbances. Fructose is a monosaccharide found naturally in most fruits and vegetables. Dietary intake of fructose has gradually increased in the past decades, especially because of the consumption of high fructose corn syrup. With its 16.4 kg/year consumption, Hungary ranks secondly after the United States. Fructose is absorbed in the small intestine by facilitated transport mediated by glucose transporter proteins-2 and -5, and arrives in the liver cells. Here it is transformed enzymatically into fructose-1-phosphate and then, fructose-1,5-diphosphate, which splits further into glyceraldehyde and dihydroxyacetone-phosphate, entering the process of glycolysis, triglyceride and uric acid production. The prevalence of fructose intolerance varies strongly, depending on the method used. The leading symptoms of fructose intolerance are similar, but less severe than those of lactose intolerance. Multiple secondary symptoms can also occur. A symptom-based diagnosis of fructose intolerance is possible, but the gold standard is the H₂ breath test, though this is less accurate than in lactose testing. Measuring fructosaemia is costly, cumbersome and not widely used. Fructose intolerance increases intestinal motility and sensitivity, promotes biofilm formation and contributes to the development of gastrooesophageal reflux. Long-term use of fructose fosters the development of dental caries and non-alcoholic steatohepatitis. Its role in carcinogenesis is presently investigated. The cornerstone of dietary management for fructose intolerance is the individual reduction of fructose intake and the FODMAP diet, led by a trained dietitian. The newly introduced xylose-isomerase is efficient in reducing the symptoms of fructose intolerance.

Keywords: bacterial biofilm, breath test, fructose, fructose intolerance, irritable bowel syndrome, prebiotics

Buzás, Gy. M. [Fructose and fructose intolerance]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(43), 1708–1716.

(Beérkezett: 2016. július 15.; elfogadva: 2016. augusztus 11.)

Rövidítések

2DM = 2-es típusú diabetes mellitus; ATP = adenzin-trifoszfát; CAS = Chemical Abstract Service (vegyi anyagok regisztrációs száma az American Chemical Society után); DNS = de-

zoxiribonukleinsav; EC = Enzyme Classification (az enzimek nemzetközi osztályozása); FAO = (Food and Agricultural Organization of the United Nations) ENSZ Élelmiszeügyi és Mezőgazdasági Szervezete; FI = fruktózingtolerancia;

FODMAP = fermentálható oligoszacharidok, diszacharidok, monoszacharidok és poliolo; GLP = glükagonszerű peptid; GLUT = (glucose transporter protein) glükóztanszporter; HCC = hepatocellularis carcinoma; HFCS = (high fructose corn syrup) magas fruktóztartalmú kukoricakeményítő szirup; HPLC = (high pressure liquid chromatography) magas nyomású folyadékkromatográfia; HTLV = (human T-cell lymphoma virus) humán T-sejtes lymphoma vírus; IBS = irritábilis bél szindróma; LI = laktóztolerancia; MFS = major facilitator superfamília (magyar megfelelője nincs); MS = metabolikus szindróma; NAFLD = nem alkoholos zsírmáj; NASH = nem alkoholos steatohepatitis; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey (Nemzeti Egészségügyi és Táplálkozási Felmérés); OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; RNS = ribonukleinsav; SLC2A = solute carrier family 2, member 2 (magyar megfelelője nincs); TNF = tumornekrózis-faktor

A szénhidrát-felszívódási zavarok közül gyakoriságánál fogva kétségtelenül a laktóztolerancia váltotta ki a legnagyobb érdeklődést: a PUBMED-ben 3344 közleményt tartanak nyilván; a fruktóztoleranciával csupán 842 dolgozat foglalkozik, többségük a betegség öröklődő formáival (<http://www.pubmed.com>). Az utóbbi két évtizedben az érdeklődés jelentősen megnövekedett a fruktóz irányában, mivel fogyasztását kapcsolatba hozták számos gasztroenterológiai és metabolikus kórképpel. A közleményben a gasztroenterológiai vonatkozásokkal foglalkozom.

A fruktóz története

A monoszacharidok közül a fruktóz vagy gyümölcscukor a hexózokhoz tartozik, mivel szerkezetében 6 szénatom található (1. táblázat, 3. oszlop). A fruktózt 1794-ben Pétervárott *Johann Tobias Lowitt* (1757–1804) vonta ki mézből [1]. *Joseph Louis Proust* (1754–1826) francia kémikus és léggömbös repülő 1806-ban a glükózt, fruktózt és szacharózt különítette el [1–3]. 1847-ben *Augustin-Pierre Dubrunfaut* (1797–1881) francia kémikus és cukorgyáros ozmotikus módszerrel állította elő a fruktózt [2], amelynek nevét 1857-ben *William Allen Miller* (1817–1870) angol kémikustól kapta: ő inkább a csillagászatban lett ismert, mint a spektroszkópia egyik úttörője [3]. A fruktózt vérből és vizeletből az 1920-as évektől kolorimetriás módszerekkel mutatták ki: köztük volt a diabetológiából ismert *Somogyi Mihály* (1883–1971) tungsténsavas módszere is [4]. Ezeket követték a kromatográfias, spektrofotometriás eljárások, a HPLC [5], az új évezredben a gázkromatográfia és tömegspektrometria kombinált módszerét használják [6]. Szemben a glükózzal, a fruktóz mérése kevésbé terjedt el a klinikumban, csak az örökletes kórképek kimutatásában használatos. A hereditær fructosuriát 1936-ban írták le, és azt a májban lévő fruktokináz enzim hiánya okozza. A betegség hátterében a 2. kromoszómán lévő *KHK* gén mutációja áll. Diagnózisa a vizelet fruktóztartalmának mérésével állapítható meg. Az örökletes fruktóztoleranciát a 9. kromoszómán lévő *ALDOB* gén mutációja okozza, ennek következtében nem képződik az aldoláz B enzim, amely a fruktózanyagcsere termékeinek felhalmozódásához vezet: a kórképet 1957-ben írták le Svájcban, és autoszomális recesszíven öröklődik [7].

A fruktóz fogyasztása

A fruktóz gyümölcsökben és zöldségekben természetesen előforduló monoszacharid. A napi fruktózbevitel megállapítása nehéz, mivel a fruktóz több formában jut a szervezetbe. Az Egyesült Államokban 1977–1979-ben készített felmérés szerint a napi fruktózbevitel 40–54 g (átlagban 36 g): ebből 13 g gyümölcs, 24 g édesítő. Kimutatták, hogy míg a szukróz (szacharóz, répacukor, nádcukor) fogyasztása fokozatosan csökkent, a szabad fruktóz bevétele meredeken emelkedett, legalább 20%-kal, elsősorban gyermekeknél. A szabadfruktóz-bevitel elsősorban HFCS formájában történik: ez 55% fruktózt és 42% glükózt tartalmaz szabad monoszacharid formájában. A HFCS-t kukoricakeményítóből állították elő 1967-ben az amerikai Clinton Corn Processing Company-nál. A megdarált kukoricát előbb alfa-amilázzal oligoszacharidokra, majd azt xilóz-izomerázzal glükózra és fruktózzra bontották, így a nádcukornál olcsóbb, könnyebben szállítható és kezelhető terméket állítottak elő, amely ugyanolyan édes, mint a nádcukor, és azt fokozatosan kiszorította a piacról. Ezzel rohamosan elterjedt az úgynevezett hozzáadott cukor használata a családi és közéletben: ez a gyümölcsök átlagosan 5–10%-os fruktóztartalmának többszörösét jelenti. A HFCS használata az 1970-es évektől 1999-ig meredeken emelkedett az Egyesült Államokban, majd csökkent. 1994–1996 között egy személy átlagosan napi 79 g hozzáadott cukrot fogyasztott, ennek fele fruktóz volt [8–11]. Az üdítőitalok fogyasztása 1942-ben 42 x/év volt, 2000-re 600 x/év-re növekedett. A NHANES III. felmérés szerint 1988–1994 között az átlagos fruktózfogyasztás 54,5 g (38,4–72,8 g) volt, a NHANES IV. (2008–2012) adatai szerint ez 24 g-ra (18–28) csökkent [12].

Az európai államokban a fruktózbevitel igen változó, a legalacsonyabb Finnországban, a 12–17 éves serdülőknél napi 11–20 g.

Magyarországon az OGYÉI még nem mérte fel a fruktózfogyasztást és a témáról nem született szakirodalmi közlemény. Egy 42 országra kiterjedő felmérés szerint a HFCS hazai fogyasztása évi 16,85 kg/fő: az adatok a FAO adatbázisából származtak és ezzel hazánk az „előkelő” 2. helyen áll, rögtön az Egyesült Államok után [13].

A fruktóz felszívódása

A tápanyagokkal a fruktóz több formában jut a bélrendszerbe: szabad monoszacharid, diszacharid (szukróz = glükóz + fruktóz), inulin és levánok (1. táblázat). Csak a

fruktóz szívódik fel, a szukróz lebomlik összetevőire, míg az inulin és fruktán nem szívódik fel, a bélben nincs a fruktóz-fruktóz kötést hidrolizáló enzim: ileostomás betegeknel a bevitt fruktánok 90%-a a székletből visszanyerhető [14], a többi a vastagbélben prebiotikumként szolgál.

Emlősökben az egyszerű cukrok felszívódása monoszacharid-transzporterek (GLUT) révén történik [8, 15, 16]. Ezek teljes membrán- (a sejthártya teljes szélességét átfogják) proteinek, amelyek a hexózok és pentózok szállítását szabályozzák a sejtekbe és onnan kifelé. A GLUT-transzporterek minden sejten expresszálódnak, 14 izoformájuk ismert, ezek közül a GLUT-1 ubiquitaer. A GLUT-proteinek növelik a sejthártya permeabilitását a hexózok és pentózok számára és energiafelhasználás nélkül biztosítják a cukrok transzportját. A GLUT-1 transzportert 1985-ben fedezték fel, és a további szállítómolekulákat a felfedezés sorrendjében számozták [16].

A GLUT-transzporterek kialakulásának értelme, hogy a sejtek számára a túléléshez, fejlődéshez és osztódáshoz gyorsan elérhető energiaforrást biztosítsanak: a szénhidrát „tisza kalória”, ellentétben a zsírokkal és fehérjékkel, nem épül be a sejtekbe, nincs hozzá csatolt vitamin, nyomelem: ez alól kivétel a hepatocita és az izomsejt, amelyekben a glikogén raktározódik. Baktériumokban, gombákban a glükóztranszport protonmediált szállítással történik, ami energiaköltséggel jár. Genetikai analízissel kimutatták, hogy a GLUT-transzporterek az egyszéjtűeknél még nem jelentek meg, de a *Drosophila melanogaster* már rendelkezett bizonyos izoformákkal, amelyek a későbbi GLUT-6, -8, -10, -12-vel hasonlóságot és a fajfejlődés során alakultak ki az emlőstranszporterek [17].

A GLUT-1 minden sejten expresszálódik, de különösen fontos ott, ahol a glükóz a sejt fő energiaforrása (vörösvértestek, neuronok és endothelsejtek). Az általa facilitált glükóztranszport 50 000-szer meghaladja a molekula nem katalizált diffúzióját. Expresszója növekszik, ha a glükózsint csökken és fordítva, csökken magasabb glükózsint esetén. A GLUT-1 1492 aminosavból áll, molekulatömege 54 117 dalton [18]. Glükózt, galaktózt és C-vitamint szállít, fruktózt nem.

A GLUT-1 szerepét igazolja, hogy knockout egerekben hiánya az embriók elpusztulását okozza. A GLUT-1 gén az 1. kromoszóma rövid karján helyezkedik el és mutációja GLUT-hiányhoz vezet: az autoszomális dominánsan öröklődő betegséget *Darryl C. De Vivo* írta le 1991-ben a Columbia Egyetemen, tüneteit a neuroglykopenia okozza, a kórkép a szerző nevét viseli [19].

A GLUT-2-transzportert 1996-ban fedezték fel diabeteses patkányban. A pancreas- β -sejteken, enterocytákon, májsejteken és vesében expresszálódik és glükózt, fruktózt és galaktózt szállít. Affinitása alacsony, de transzportkapacitása magas, ezért úgy tekintik, mint szerveken működő glükózszenzort. Mivel elsősorban a sejtek basolateralis membránján expresszálódik, fontos

szerepe van a glükóz máj és vér közötti cseréjében és a renalis glükózreabszorpcióban. Expresszióját a 4. kromoszómán lévő *SLC2A* gén szabályozza, amelynek mutációja a *Guido Fanconi* (1882–1979) svájci gyermekgyógyász és mtsa által 1949-ben leírt szindrómát okozza (hepatomegalia, glikogénfelhalmozódás, hypoglykaemia, galaktóztolerancia, tubularis nephropathia, törpenövés): ezt ma már XI. típusú glikogéntárolási betegségnek nevezik. A fruktóz mellett húgysavat és glükózamint is szállít. Az enterocyták apicalis membránján lévő GLUT-2 preferenciálisan szállítja a szukróz hidrolíziséből származó fruktózt. Az intestinalis GLUT-2 működését serkenti a luminális glükóz, fruktóz, galaktóz, szukróz, a metformin, a GLP-2 és a cukorbetegség; gátolja az alacsony glykaemiás indexű táplálék, a stressz, a szteroidok és az akarbóz és a kalciumcsatorna-gátlók [8, 16, 20]. A GLUT-2 egyik célpontja a diabetes mellitus jövőbeli kezelésének.

A GLUT-5 fruktózspecifikus fakultatív transzportmolekula, az apicalis membránon helyezkedik el és a vékonybél teljes hosszában megtalálható, de expresszálódik a vesében, vörösvértesteken, vázizomzatban, zsíresejteken és ondósejteken is [16]. Képződését az 1. kromoszómán lévő *SLC2A5* gén szabályozza. A GLUT-5 emberben a legfőbb fruktóztranszporter, aktivitása növekszik diabetesben, hipertóniában, obesitasban. A fruktóz felszívódása növekszik glükóz és L-aminosavak jelenlétében – alanin, glutamin, prolin, fenilalanin –, a szorbitol gátolja a fruktózabszorpciót. Azonos mennyiségű fruktóz a glükózhoz képest sokkal kisebb mértékben, egyenetlenül és lassabban szívódik fel: az emberi bél napi 5–25, egyes adatok szerint 50 g fruktózt képes felszívni [9, 16].

A GLUT-transzportereken kívül a bélbolyhok kefeszegélyében található az SGLT-1, amely egy molekula glükóz vagy galaktóz nátriummal együtt történő felszívódását biztosítja, koncentrációgradiens ellen is, így energiatülszóró és akkor működik, amikor a bél lumenében a glükózkoncentráció alacsony. Az SGLT-1-et 1987-ben azonosították előbb nyúl, majd humán vékonybélben és vesében: emberben fruktózt nem szállít, alacsonyabb rendű élőlényekben – például patkórák – igen [16].

A szukrózból a fruktóz csak a diszacharid hidrolízise után szívódik fel, ezt a szukráz biztosítja. Az intestinalis kefeszegélyben lévő szukráz a diszacharidból glükózt és fruktózt állít elő; a szukráz-izomaltáz a maltózt alakítja át két glükózmolekulává, a szukróz-alfa-glükozidáz a keményítőből bont le egy molekula glükózt. A növényekben lévő invertáz szintén a szukrózt bontja le, más kémiai reakció szerint. A szukráz lusta enzim: emberben az azonos adagban adott fruktóz és szukróz után a plazma fruktózsintje gyorsabban és jelentősebben emelkedik a fruktóz után. Az enzim képződését a 3. kromoszóma hosszú karján lévő *SI* gén szabályozza, annak mutációja az úgynevezett veleszületett szukráz-izomaltáz hiányt okozza. A szukrázaktivitás másodlagosan csökkenhet coeliakiában, gyulladásozó bélbetegségben, enterocolitisekben, bélymphomákban.

A fruktóz biokémiája

Kémiailag a fruktóz ketohexóz (β -D-fruktofuranóz), az L forma a természetben nem fordul elő. Bár a glükóz és fruktóz kémiai összetétele azonos ($C_6H_{12}O_6$), strukturálisan az 1. és 2. pozícióban lévő különbség eltérő anyagcserét eredményez (1. táblázat) [1, 3, 8, 21].

Felszívódása után a fruktóz a keringésből 70%-ban hepatocytákba kerül és a glükolízishez hasonló folyamat révén lebomlik: ez ATP lebontásával, tehát energiatermeléssel jár, végterméke a tejsav és a húgysav. A fruktóz nem serkenti a pancreas β -sejtjeiben az inzulinfelszabadulást. A maradék 30%-ot elsősorban az izomsejtek hasznosítják.

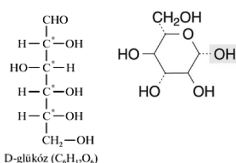
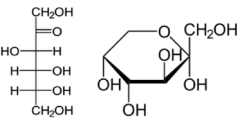
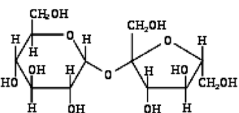
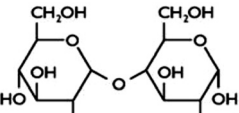
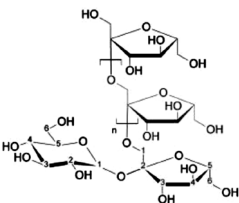
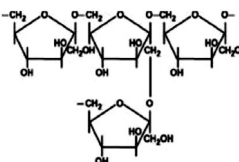
A májsejtben a fruktózt a fruktokináz fruktóz-1-foszfáttá alakítja. A fruktokináz 1934-ben azonosított transzferáz, amely az ATP-ről szervesfoszfát-csoportot illeszt a fruktóz molekulájára: ezáltal polárisává válik (elektromos töltést kap) és így nem tud kiszabadulni a

sejtből. A fruktokináz aktivitását nem befolyásolja sem az ATP, sem az inzulin, sem a leptin vagy a ghrelin. A fruktóz-1-foszfátot a foszfofruktokináz ATP lebontásával fruktóz-1,6-bifoszfáttá alakítja: ez a glükolízis szabályozásának fő lépcsője, amelyet az ATP gátol, az AMP serkent, a sejt energetikai szükségleteinek megfelelően. A továbbiakban a fruktóz 1,6-bifoszfát gliceraldehidre és dihidroaceton-foszfátra bomlik: az első bekapcsolódik a glükolízisbe piruvát, tejsav és húgysav képződésével, a másodikból glicerol-3-foszfát képződik, amely részt vesz a lipogenezisben: ezáltal triglicerid képződik, ez növeli a keringőlipid-szintet, másrészt inzulinrezisztenciát okoz és az acetyl-coenzim-A révén VLDL fokozott képződéséhez vezet. A foszfofruktokináz hiánya az autoszomális recesszíven öröklődő, myopathiával járó VII. típusú glikogenezishoz vezet (Tarui-betegség, 1965) [22, 23].

A májsejtben a fruktóz a pentóz-foszfát és poliul út-vonal oxidatív és nem oxidatív ágán el tudja kerülni a foszfofruktokinázt, és nem kontrollált módon részt vesz a ribóz, a laktát és piruvát képződésében. A pentóz-foszfát oxidatív ágát glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz, a nem oxidatív ágát a transzketoláz szabályozza, amely a fruktóz-6-foszfátból xilulóz-5-foszfátot és glicerolt készít: az előbbi ribózzá alakul és beépül a nukleinsavakba, az utóbbi a trigliceridszintézisbe kapcsolódik. A transzketoláz képződését a TKT-gén 3 izoformája irányítja: egyesek expressziója daganatokban növekszik.

A fruktóz lebontása sokkal kevésbé szabályozott, mint a glükózé, energia-, triglicerid- és húgysavforrásként hasznosul.

1. táblázat | A dolgozatban szereplő szénhidrátok kémiai szerkezete [1, 3, 8, 21]

Vegyület	Szerkezet	Képlet
D-glükóz	Hexóz, $C_6H_{12}O_6$	
D-fruktóz	Hexóz, $C_6H_{12}O_6$	
Szukróz	Glükóz + fruktóz diszaharid, 1–6. szénatom közti kötéssel, $C_{12}H_{22}O_{11}$	
Maltóz	Glükóz-glükóz diszacharid 1–4 glikozidkötéssel, $C_{12}H_{22}O_{11}$	
Inulinok	β - (2–1) glikozidkötéssel kapcsolódó fruktozil (a fruktóz 5 szénatomos gyöke), molekulák (20-több ezer) ($C_{6n}H_{10n}O_{5n+1}$)	
Levánok (polifruktózok)	Több ezer fruktozilból álló lánc β - (2–6) kapcsolódással, gömb alakú, vízben oldódó polimer ($C_{6n}H_{10n}O_{5n+1}$)	

A fruktózintolerancia

FI-ben a fruktóz nem szívódik fel a vékonybélben, hanem a vastagbélbe jutva a baktériumok bontják le, ezáltal szén-dioxid, hidrogén és metán keletkezik. Szemben a tejcukor-érzékenységgel, az FI hátterében álló genetikai hiba nem ismert: felnőtt egyének vékonybél-biopsziájából meghatározták a GLUT-2- és GLUT-5-mRNS-szintet, és nem találtak eltérést az egészséges kontroll- és FI-betegek között [24]. Feltételezik, hogy FI-ben a tünetek nem a felszívódási zavarból, hanem a betegek fokozott érzékenységből, illetve partikuláris bélflóra összetételéből származik: az IBS és FI közötti összefüggést sokan feltételezik, de az evidenciák szintjén bizonyították nem született [8].

Epidemiológia

Az FI előfordulására csak az utóbbi években derült fény, és úgy tűnik, a betegség legalább olyan gyakori, mint az LI. Az Egyesült Államokban 183 tünetes esetben 73%-ban igazoltak kilégzési teszttel FI-t [25]. Krónikus bélbetegségekben szenvedő ausztrál betegeknél az FI gyakorisága 44% volt IBS-ben, 61% Crohn-betegségben, 10% coeliakiában és 27% egészséges egyénekben [26]. Az FI gyakorisága 181 norvég IBS-es betegnél 56% volt

[27]. Egészséges egyéneknél 25 g fruktóz adása 50%-ban, 50 g adása 66%-ban vált ki panaszokat és a H₂-értékek emelkedését [28]. E tanulmányok – és több más, itt nem idézett dolgozat – közös jellemzője a kis betegszám és az eltérő módszertan, ezért az adathalmazból metaanalízis nem készíthető. Magyarországon az FI gyakorisága nem ismert [9].

A fruktózingtolerancia tünetei

A fel nem szívódott fruktóz az LI-hez hasonló, de annál enyhébb tüneteket vált ki: görcsös hasi fájdalom, puffadás, szelesség, gyakoribb széklet, hasmenés. Az anamnézisben tanácsos felmérni a beteg hozzávetőleges fruktózbevitelét. Gyakori az LI és FI együttes előfordulása, és az FI is társulhat másodlagosan bármilyen krónikus bélbetegséghez. Akut fertőzőes betegségek (enteritisek) nem okoznak FI-t. A panaszok erőssége arányos a bevitt fruktóz mennyiségével [28], glükóz egyidejű fogyasztása fokozza a panaszokat [29].

Akárcsak LI-ben, FI-ben is megjelenhetnek másodlagos tünetek, betegségek (2. táblázat) [8, 9]: ezek sokszor diagnosztikai nehézséget okoznak [30]. Szisztémás sclerosisban (scleroderma) az FI gyakoribb, mint egészséges egyéneknél (40% vs. 16%), és ezt a csökkent bélmotilitással, permeabilitással és bélflóra-rendellenességgel magyarázzák [31]. FI-ben életminőség-felmérés nem történt.

Diagnózis

Az FI kórisméje felállítható a tünetek alapján, H₂-kilégzési teszttel, provokációs teszttel, ritkábban székletvizsgálattal, illetve a vér fruktózsztintjének meghatározásával.

Tüneti diagnózis

Az FI diagnózisa megállapítható a tünetek szisztematikus kiértékeléséből. Norvég szerzők a fő tüneteket (hasi fájdalom, puffadás, széklet gyakorisága, hasmenés + a

széklet jellege a Bristol-skála szerint) vizuális analóg skálával értékelték ki, és azok értékei egyeztek a H₂-kilégzési eredményével: a kappa-index 0,79 volt [27]. A fruktóz diétás megvonása az esetek 55–60%-ában tüneti javulást eredményezett [32], ezt ki lehet egészíteni provokációs teszttel, amikor a diéta után fruktózterhelést végeznek (30–50 g), kiváltva a panaszokat. Az egyéni fruktózingtolerancia igen változó, akár 3 g bevitele is okozhat panaszt [8].

Hidrogénkilégzési teszt

1978-ban norvég szerzők mutatták ki 4 esetben, hogy jelzett fruktóz adása a kilélegzett levegőben a ¹⁴CO₂ emelkedéséhez vezet [33], de azóta az izotópos teszt háttérbe szorult. A vizsgálat előtti feltételek ugyanazok, mint LI esetében. A teszt nincs standardizálva: 20, 25, 35, 40 vagy 50 g fruktózt és 3–5 órás vizsgálati időtartamot javasoltak: minél nagyobb az adag, annál magasabb a vizsgálat érzékenysége, bár az 50 g-ot túladagolásnak tartják, amely álpozitív eredményt adhat. Vitatott a H₂ ppm vágóértékének határa is, az LI-ben elfogadott alapérték feletti 20 egységnyi emelkedés helyett egyesek 10–15 ppm értéket javasolnak, mások a ppm helyett a görbe alatti területet számítják [34]. A H₂-kilégzés érzékenysége 30–70% között van [29, 34], az eredmények gyengén korrelálnak a tünetekkel. Az eredmények reprodukálhatósága 50 g fruktóz adása esetében jó és fokozatosan gyengül alacsonyabb adagoknál. A tiszta fruktóz magasabb ppm értékeket vált ki, mint a HFCS [35].

Az esetek 10–15%-a itt is metántermelő: borsos áron (körülbelül 5 millió Ft) vannak olyan készülékek, amelyek a hidrogént és metánt egy levegőmintából mérik. Az Egyesült Államokban és Ausztráliában egyes cégek otthoni mérésre alkalmas készülékeket is forgalmaznak: a kellően tájékoztatott beteg otthonában elvégezheti a vizsgálatot [Peter R. Gibson, Victoria, Ausztrália, személyes közlés, 2016. május 28.].

Fruktózsztint mérése vérből (fructosaemia)

A fructosaemia mérése több módszerrel lehetséges, de körülményes és költséges, így a gyakorlatban nem terjedt el [6]. Legérzékenyebb a gázkromatográfia és tömegspektrometria együttes alkalmazása: ezzel az enzimátikus módszerrel nem detektálható fruktózsztintet is ki lehet mutatni. A fruktózsztint 8,1 ± 1,0 μmol/l egészséges egyéneknél [36], ezt mások is igazolták [37]. Ezután más szerzők csak cukorbetegéknél végezték el a fruktóz mérést, éhomi és terhelés után kimutatva, hogy a bazális glükóz értéke 6,19 ± 1,9 mmol, a fruktózé 46 ± 25,2 μ, tehát nagyságrenddel alacsonyabb. Fruktózterhelés (0,1–1 g/kg) után a fructosaemia 30 perc alatt éri el maximumát (117 ± 24 μmol). Posztaliméntáris mérések nem történtek, és gyümölcsök fogyasztása után sem határozták meg a fructosaemiát, de feltételezik, hogy a fruktóz lassú felszívódása miatt a növekedés csekély. Ki-

2. táblázat | A fruktózingtolerancia másodlagos tünetei [8, 9]

- Irritabilis bél szindróma
- Refluxbetegség
- Depresszió
- Izomfájdalom
- Reaktív arthritis
- Krónikus fáradtság
- Nehézlégzés
- Szédülés
- Gyakori vizelés
- Frontérezékenység

számították a fructosaemiás indexet is, amely arányos az elfogyasztott fruktóz mennyiségével, viszont a fruktóznak volt a legalacsonyabb glykaemiás indexe [36]: e mutatót gyakorlatilag nem használják.

A fructosuria értéke egészséges egyéneknél $37,7 \pm 23,0$ $\mu\text{mol}/\text{nap}$ [37]: ezt csak a hereditár kórképekben határozzák meg.

A fruktómalabszorpció következményei

Mind a fruktóz teljes felszívódása, mind annak zavara hosszú távon számos intestinalis és metabolikus funkciót befolyásol (3. táblázat).

Malabszorpció

A fruktóz elégtelen felszívódása ozmotikus terhelést vált ki a bélben, fokozza a bél folyadék tartalmát és gyorsítja a tranzitot: ez hasonló a laktulóz vagy polietilén-glikol hatásához [8]. A fruktózt és a fruktánokat a baktériumok fermentálják, ebből hidrogén, szén-dioxid, metán és rövid láncú zsírsavak keletkeznek: a folyamat a distalis ileumban és proximális colonban történik, és kiváltják az FI tüneteit. A rövid láncú zsírsavak csökkentik a bél-pH-t, energiaforrásként szolgálnak a colonepitheliumnak és serkentik a motilitást.

Prebiotikus hatás

A fruktóz és fruktánok prebiotikumok, elsősorban a *Bifidobacterium*ok számára, ami több előnyös hatással járhat a szervezetben: javítja a kalciumfelszívódást és a lipidprofil, csökkenti az éhomi vércukorszintet, véd a coloncarcinogenesis ellen és kedvező hatással van a Crohn-betegségre [38]. Mindezekben a kis betegszámú tanulmányokban az adatok nem érik el az evidencia szintjét.

Biofilmképződés

A fruktózmolekulákból a baktériumok nem strukturális, extracelluláris raktározó polimereket építenek fel: ezek az inulinok, levánok és rövid láncú frukto-oligoszacharidok. Az inulinok 20–100 000, a levánok 100, a rövid láncú vegyületek 10 alatti fruktózmolekulából állnak. A polimerek protektív hatású extracelluláris hálózatot alkotnak, amelyek elősegítik a baktériumok tapadását és tartalék tápanyagként is szolgálnak [21]. Ezáltal a szervezetben, például a fogakon, a gyomor-bél nyálkahártyán, illetve az edényeken, vízvezetékben, tartályokban, ásványvízes palackokban, sőt az endoszkópos munkacsatornájában is biofilm képződik, biztosítva a baktériumok hosszú távú túlélését. Kolonoszkópiás tanulmányban a fruktánok növelték a vastagbélben a baktériumok adherenciáját [39]. Patkányokban a fruktánok növelik a

3. táblázat | A fruktómalabszorpció, illetve alimenteris fruktóz hosszú távú hatásai

Gastroenterológiai hatások

- Fruktómalabszorpció
- Intestinalis motilitás fokozása
- Bakteriális biofilmképződés
- Bakteriális fermentáció fokozása
- Gastrooesophagealis reflux
- Irritábilis bél

A fruktózfogyasztás metabolikus hatásai

- Fogszuvasodás
- Nem alkoholos zsírmáj, steatohepatitis
- Emésztőszervi daganatok

A fruktózfogyasztás extraintestinalis metabolikus hatásai

- Obesitas
- Inzulínrezisztencia
- 2-es típusú cukorbetegség és szövődményei (neuropathia, retinopathia, nephropathia)
- Hypertriglyceridaemia
- Hyperurikaemia

mucinképződést, az epithelium permeabilitását és a carcinogen vegyületek hatását, serkentik a colonepithelium apoptózisát [8]. Emberben a fruktóz és fruktánok növelik a mucus képződését, distalis irányban kiterjesztik a biofilmet, ezáltal növekszik az intraluminalis fermentáció, bakteriális túlnövekedés léphet fel, és mindezek az IBS tüneteinek megjelenéséhez vezethetnek.

Refluxbetegség

Fruktóztartalmú oligoszacharidok nagyobb mértékű savas refluxot és panaszokat váltottak ki, mint a placebo. Önkéntesen végzett kolonoszkópiás vizsgálatokban kimutatták, hogy a vastagbélbe bevitt monoszacharidok és rövid láncú zsírsavak fermentációja csökkenti a distalis nyelőcsősphincter nyomását, és növeli a tranziens sphincterrelaxáció időtartamát: e hatásokat a distalis ileum L-sejtjeiből felszabaduló YY polipeptid és oxintomodulin hormonok közvetítik [40]. A francia eredmények nem váltottak ki érdeklődést, így a laktóz, a fruktóz és a reflux közötti kapcsolatot részleteiben máig nem értékelték ki.

Depresszió

Fiatal nőbetegnél a fruktómalabszorpció depresszióhoz vezethet, amely a monoszacharid diétás megvonása után javul. Ennek mechanizmusa nem ismert, kapcsolatban lehet a triptofán csökkent mennyiségével, amely a szerotonin prekursora [8].

A túlzott fruktózfogyasztás gasztroenterológiai következményei

A fruktóz és az emésztőszervi daganatok

A gyümölcscukor és a daganatok közti lehetséges összefüggésre annak kapcsán figyeltek fel, hogy a daganatok incidenciája a túlsúly/obesitas elterjedésével párhuzamosan növekedett: egyelőre csak mozaikszerű adataink vannak.

A fruktóz a glükolízist kikerülve növeli az oxidatív foszforilációt és a szabad gyökök keletkezését, a nukleotidszintézist és a húgysav keletkezését. A belőle keletkező glikoaldehidek és glioxál károsítják a genetikai állományt. A fruktóz indukálja a transzketoaláz, az növeli a 6 szénatomú cukrok átalakulását 5 szénatomból álló ribozzá, amely beépül a DNS-be és RNS-be. Pancreastumor-sejtekben a fruktóz növeli a transzketoaláz aktivitását: ezt tiaminanalógok adásával meg lehet szüntetni [41, 42]. Kísérleti körülmények között a fruktóz a DNS-lánc szakadásához vezethet. A fruktóz növeli a TNF-alfa, interleukin-1b, -6 és -2 képződését, tehát proinflammatorikus hatással rendelkezik, növeli a fehér zsírszövetet és leptinszintet. Pancreasrákban a keringő fruktózsztint magasabb, mint egészséges kontroll egyénekben [43]. A fruktóz a transzketoaláz aktiválása révén serkenti a pancreasdaganatok növekedését [44].

Populációs tanulmányban 38 451 egészségügyi nődolgozónál 8 év alatt 174 vastagbélrákot észleltek: a magas fruktózfogyasztás 2,6-szeresére növelte ennek a daganatnak [45], 1,3-szeresére pedig a hasnyálmirigyráknak a kockázatát. Több állatkísérletes modellben a fruktóz növelte a HCC előfordulási arányát [42]. Ugyanakkor prosztatarák esetében a fruktózfogyasztás csökkentette a kockázatot, tehát hatása daganatonként differenciált [41, 42]. Az emésztőszervi rákok és a fruktóz kapcsolata intenzív kutatás tárgyát képezi.

Nem alkoholos steatosis és steatohepatitis (NAFLD, NASH)

A NAFLD az átlaglakosság 10–25%-át érinti, elhízottaknál gyakorisága 57–74%-os [15]. Az esetek 5%-ában NASH alakul ki. Úgy tartják, hogy a hepatitis C mellett a NASH a HCC fő kockázati tényezője, és a jövőben a májátültetés leggyakoribb oka lesz. Jellegzetes, hogy a fruktóz indukálta NASH-ban a HCC nem cirrhosis talaján alakul ki.

Patkányban és kacsában magas fruktóztartalmú diéta zsírmájhoz vezet a lipidperoxidáció és gyulladásos mediátorok aktivációja révén. Patkány kísérleti modellben testvérállatok beltenyésztéséből származó egyedeken az emberi NASH-hoz igen hasonló morfológiai eltérések alakulnak ki: fruktózban gazdag diéta mellett 4–8 hét után steatosis, 4–16 hét után steatohepatitis, majd az ál-

latok többségében HCC lépett fel, messze meghaladva az emberben kialakuló daganatok arányát [46].

Örökletes fruktóztoleranciában is a fruktóz fogyasztása cirrhosishoz és májelégtelenséghez vezet.

Egy 2016-os metaanalízisben amerikai szerzők kimutatták, hogy a fruktóztartalmú üdítők fogyasztása 1,55-szorosára növelte a NAFLD kockázatát, ezért azok fogyasztásának csökkentése a zsírmáj egyik lehetséges megelőzése lehetne [47].

A fruktóztolerancia kezelése

Az FI kezelésében központi helyet foglal el a fruktózbetevitel egyénre szabott csökkentése: az irodalomban [9, 14] és az interneten elérhetőek olyan táblázatok, amelyekben feltüntetik a különböző gyümölcsök szabad- és kötöttfruktóz-tartalmát: az elfogyasztható gyümölcsök mennyiségét az egyéni tolerancia határozza meg. Az utóbbi években divatossá vált a FODMAP diéta: ebben nemcsak a fruktózt, hanem minden olyan poliolot kerülni kell, amelynek ozmotikus hatása van, és a baktériumok fermentálják (laktóz, szorbitol, xilitol, fruktánok, galaktánok): kontrollált tanulmányok azonban nincsenek. A FODMAP diéta tünetileg hasznos lehet Crohn-betegségben, IBS-ben és refluxbetegségben is. Feltételezik, hogy a gluténmentes étrendre nem reagáló coeliakiás betegeknek a panaszok hátterében FI állhat, a FODMAP diéta itt is hasznos lehet [48].

A xilóz-izomeráz (EC 5.3.1.5, CAS 9023-82-9)

A D-xilóz-izomeráz aktivitását 1953-ban figyelték meg *Lactobacillus pentosus* baktériumban, majd az enzimet kristályosították. 1957-ben észlelték, hogy a D-glükózt D-fruktózzá alakítja, de a legtöbb hexózt és pentózt is reverzibilisen átalakítja. Ipari alkalmazásával az 1960-as években foglalkoztak. Élettani szerepe a pentózok, a glukuronát, a fruktóz és mannóz metabolizmusában van. Molekulásúlya körülbelül 183 000 dalton, optimális pH-értéke 7,5, de aktivitását pH = 6,5–11,0 között megőrzi [49]. Az enzim rekombináns előállítására többfajta mikroorganizmusból sikerült, az iparban a HFCS előállítására, újabban a bioüzemanyagok gyártására használják. Néhány éve gyógyszer formájában megjelent: kapszulás kiszerezésben 43,12 mg enzimet tartalmaz, amely 1,6 mikrokatalitikus egységnek felel meg: ez elegendő egy adag gyümölcs fruktóztartalmának átalakítására. Kontrollált tanulmányban kimutatták, hogy fruktózérzékeny betegeken a xilóz-izomeráz 25 g fruktóz adása után csökkenti a H₂-kilégzés ppm-értékeit és a görbe alatti területét, valamint a panaszokat. Az FDA „biztonságos szernek” tekinti [50]. Magyarországon az OÉTI által nincs törzskönyvezve, de külföldi gyógyszertárakból beszerezhető, sajnos nyugati árfekvésben, így hazai használata korlátozott.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönettel tartozik *Szilágyi Annának* (Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet) az irodalomkutatásért, *Józan Jolán*nak a szöveg szerkesztésért, *Szántó-Kovács Gabriella* OGYÉI kommunikációs szakreferensnek az adatszolgáltatásért, és *Douglas Arnott* úrnak (EDMF Translations, Budapest) az angol összefoglaló lektorálásáért.

Irodalom

- [1] Balázs, L.: History of chemistry. Vol. 1. [A kémia története. I. kötet.] Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 1996. [Hungarian]
- [2] Fletcher, H. G.: Augustin-Pierre Dubrunfaut – an early sugar chemist. *J. Chem. Educ.*, 1940, 17(4), 153–154.
- [3] Fructose. <https://en.wikipedia.org/wiki/Fructose>
- [4] Somogyi, M.: A method for the preparation of blood filtrates for the determination of sugar. *J. Biol. Chem.*, 1930, 86(2), 655–663.
- [5] Garrett, E. R., Blanch, J.: Sensitive direct spectrophotometric determination of fructose and sucrose after acid degradation. *Anal. Chem.*, 1967, 39(10), 1109–1113.
- [6] Wahjudi, P. N., Patterson, M. E., Lim, S., et al.: Measurement of glucose and fructose in clinical samples using gas chromatography/mass spectrometry. *Clin. Biochem.*, 2010, 43(1–2), 198–207.
- [7] Froesch, E. R., Prader, A., Labhart, A., et al.: Hereditary fructose intolerance, a congenital metabolic disorder unknown until now. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1957, 87(37), 1168–1171.
- [8] Gibson, P. R., Newnham, E., Barrett, J. S., et al.: Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, 25(4), 349–363.
- [9] Biró, Gy.: A fruktóz története. [History of fructose.] *Egészségtudomány*, 2011, 55(1), 19–26. [Hungarian]
- [10] White, J. S., Hobbs, L. J., Fernandez, S.: Fructose content and composition of commercial HFCS-sweetened carbonated beverages. *Int. J. Obes.*, 2015, 39(1), 176–182.
- [11] High fructose corn syrup. http://en.wikipedia.org/wiki/High_fructose_corn_syrup
- [12] NHANES IV. <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes>
- [13] Goran, M. I., Ulljaszek, S. J., Ventura, E. E.: High fructose corn syrup and diabetes prevalence: a global perspective. *Glob. Public Health*, 2013, 8(1), 55–64.
- [14] Rumessen, J. J.: Fructose and related food carbohydrates. Sources, intake, absorption and clinical implications. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1992, 27(10), 819–828.
- [15] Gaby, A. R.: Adverse effects of dietary fructose. *Altern. Med. Rev.*, 2005, 10(4), 294–306.
- [16] Cura, A. J., Carruthers, A.: The role of monosaccharide transport proteins in carbohydrate assimilation, distribution, metabolism and homeostasis. *Compr. Physiol.*, 2012, 2(2), 863–914.
- [17] Wilson-O'Brien, A. L., Patron, N., Rogers, S.: Evolutionary ancestry and novel functions of the mammalian glucose transporter (GLUT) family. *BMC Evol. Biol.*, 2010, 10, 152. <http://www.biomedcentral.com/1471-2148/10/152>
- [18] Mueckler, M., Caruso, C., Baldwin, S. A., et al.: Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science*, 1985, 229(4717), 941–945.
- [19] De Vivo, D. C., Trifiletti, R. R., Jacobson, R. I., et al.: Defective glucose transport across the blood–brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325(10), 703–709.
- [20] Kellett, G. L., Brot-Laroche, E.: Apical GLUT2. A major pathway of intestinal sugar absorption. *Diabetes*, 2005, 54(10), 3056–3062.
- [21] Franken, J., Brandt, B. A., Tai, S. L., et al.: Biosynthesis of levan, a bacterial extracellular polysaccharide, in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS ONE*, 2013, 8(10) e77499.
- [22] Lenzen, S.: A fresh view on glycolysis and glucokinase regulation: history and current status. *J. Biol. Chem.*, 2014, 289(18), 12189–12194.
- [23] Abumrad, N. A., Nassir, F., Marcus, A.: Digestion and absorption of dietary fat, carbohydrate and protein. In: Feldman, M., Friedman, L. S., Brandt, L. J. (eds.): *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 10th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2016.
- [24] Wilder-Smith, C. H., Li, X., Ho, S. S., et al.: Fructose transporters GLUT5 and GLUT2 expression in adult patients with fructose intolerance. *United European Gastroenterol. J.*, 2014, 2(1), 14–21.
- [25] Choi, Y. K., Joblin, F. C. Jr., Summers, R. W., et al.: Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98(6), 1348–1353.
- [26] Barrett, J. S., Irving, P. M., Shepherd, S. J., et al.: Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009, 30(2), 165–174.
- [27] Berg, L. K., Fagerli, E., Myhre, A. O., et al.: Self-reported dietary fructose intolerance in irritable bowel syndrome: proposed diagnostic criteria. *World J. Gastroenterol.*, 2015, 21(18), 5677–5684.
- [28] Beyer, P. L., Caviar, E. M., McCallum, R. W.: Fructose intake at current levels in the United States may cause gastrointestinal distress in normal adults. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2005, 105(10), 1559–1566.
- [29] Latulippe, M. E., Skoog, S. M.: Fructose malabsorption and intolerance: effects of fructose with and without simultaneous glucose ingestion. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2011, 51(7), 583–592.
- [30] Schiffner, R., Kostev, K., Gothe, H.: Do patients with lactose intolerance exhibit more frequent comorbidities than patients without lactose intolerance? An analysis of routine data from German medical practices. *Ann. Gastroenterol.*, 2016, 29(2), 174–179.
- [31] Marie, I., Leroi, A. M., Gourcerol, G., et al.: Fructose malabsorption and systemic sclerosis. *Medicine*, 2015, 94(39), e1601.
- [32] Goldstein, R., Braverman, D., Stankiewicz, H.: Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2000, 2(8), 583–587.
- [33] Andersson, D. E., Nygren, A.: Four cases of long-standing diarrhoea and colic pains cured by fructose-free diet: a pathogenetic discussion. *Acta Med. Scand.*, 1978, 203(1–2), 87–92.
- [34] Rao, S. S., Attaluri, A., Anderson, L., et al.: Ability of the normal human small intestine to absorb fructose: evaluation by breath testing. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 5(8), 959–963.
- [35] Skoog, S. M., Bharucha, A. E., Zinsmeister, A. R.: Comparison of breath testing with fructose and high fructose corn syrups in health and IBS. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2008, 20(5), 505–511.
- [36] Kawaski, T., Akanuma, H., Yamanouchi, T.: Increased fructose concentrations in blood and urine in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25(2), 353–357.
- [37] Kim, H. S., Paik, H. Y., Lee, K. U., et al.: Effect of several simple sugars on serum glucose and serum fructose levels in normal and diabetic subjects. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 1988, 4(4), 281–287.

- [38] *Lindsay, J. O., Whelan, K., Stagg, A. J., et al.*: Clinical microbiological and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut*, 2006, 55(3), 348–355.
- [39] *Langlands, S. J., Hopkins, M. J., Coleman, N., et al.*: Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel. *Gut*, 2004, 53(11), 1610–1616.
- [40] *Piche, T., des Varannes, S. G., Sacher-Huvelin, S., et al.*: Colonic fermentation influences lower esophageal sphincter function in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 2003, 124(4), 894–902.
- [41] *Liu, H., Heaney, A. P.*: Refined fructose and cancer. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2011, 15(9), 1049–1059.
- [42] *Charrez, B., Qiao, L., Hebbard, L.*: The role of fructose in metabolism and cancer. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.*, 2015, 22(2), 79–89.
- [43] *Hui, H., Huang, D., McArthur, D., et al.*: Direct spectrophotometric determination of serum fructose in pancreatic cancer patients. *Pancreas*, 2009, 38(6), 706–712.
- [44] *Liu, H., Huang, D., McArthur, D. L., et al.*: Fructose induces transketolase flux to promote pancreatic cancer growth. *Cancer Res.*, 2010, 70(15), 6368–6376.
- [45] *Hugginbotham, S., Zhang, Z. F., Lee, I. M., et al.*: Dietary glycaemic load and risk of colorectal cancer on the Women's Health Study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2004, 96(3), 229–233.
- [46] *Asgharpour, A., Casanave, S. C., Pacana, T., et al.*: A diet-induced animal model of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular cancer. *J. Hepatol.*, 2016, 65(3), 579–588.
- [47] *Wijarnpreecha, K., Thongprayoon, C., Edmonds, P. J., et al.*: Associations of sugar- and artificially sweetened soda with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *QJM*, 2016, 109(7), 461–466.
- [48] *Krauss, N., Schuppan, D.*: Monitoring non-responsive patients who have celiac disease. *Gastrointest. Endosc. N. Am.*, 2006, 16(2), 317–327.
- [49] Xylose isomerase. https://en.wikipedia.org/wiki/Xylose_isomerase
- [50] *Komericki, Ö., Akkiliç-Masteerena, M., Strimitzer, T., et al.*: Oral xylose isomerase decreases breath hydrogen excretion and improves gastrointestinal symptoms in fructose malabsorption – a double blind, placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012, 36(10), 980–987.

(Buzás György Miklós dr.,
Budapest, Mester u. 45., 1095
e-mail: drbgym@mail.com)

világraszóló tudás

12.99 EUR (iOS app)

2890 Ft (Physical book)

1 évre: 990 Ft
2 évre: 1780 Ft (Subscription)

2950 Ft (Windows app)

2490 Ft (Android app)

Szótár.net

A magyar helyesírás szabályai 12. kiadás

Mindig a keze ügyében!

- a Magyar Tudományos Akadémia szabályzata
- 300 szabálypont példákkal
- szabályzat és szótár egyben
- a 11. és a 12. kiadás közti különbségek felsorolása, példákkal
- tárgymutató

Keresse a könyvet a www.akademiai.hu oldalon, vagy válassza az online változatot és a mobilalkalmazást a www.szotar.net-en!



Szótár.net

AKADÉMIAI KIADÓ