

ALIMENTAZIONE E ATEROSCLEROSI

CONSUMO DI FRUTTOSIO AGGIUNTO E RISCHIO CARDIOMETABOLICO

Added fructose intake and cardiometabolic risk

MATTIA CORONATI¹, FRANCESCO ANGELICO², DANIELE PASTORI¹, MARIA DEL BEN¹, FRANCESCO BARATTA¹

¹Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma;

²Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

SUMMARY

Starting from the second half of the 1900s, the growing consumption of added sugars took on the characteristics of a real epidemic that developed in parallel with that of obesity and the progressive increase in the incidence of cardiometabolic diseases. A crucial moment in this process of changing eating habits is represented by the introduction into industrial processes of nutrients with a high content of added sugars. Above all, the introduction of high fructose corn syrup (HFCS) has increased the average daily consumption of added sugars and, specifically, of fructose. Although the molecule is the same in natural and industrial foods, the effects produced on health seem to be different as the food matrix in which fructose is inserted modifies the effect produced on the human body.

Consumption of fructose is closely associated with the development of the metabolic syndrome and its components. This link would be mediated both by a direct effect of induction of insulin resistance and by the increased production of uric acid. The development of hyperuricemia is mainly responsible for the close correlation between fructose consumption and increased blood pressure values. Finally, a high consumption of fructose is related to the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), the extent of its severity as well as the development of characteristic metabolic alterations, such as atherogenic dyslipidemia.

In conclusion, the numerous evidence on the association between the intake of added fructose and the development of obesity and other cardiometabolic risk factors supports the need for the implementation of government initiatives aimed at enhancing awareness of the problem and developing deterrence tools aimed at obtaining a reduction in the consumption of foods rich in added sugars.

Keywords: Fructose, added sugars, cardiovascular risk, NAFLD, metabolic syndrome.

Introduzione

Il consumo di zuccheri aggiunti è in continuo aumento e già negli anni 90 del secolo scorso, la produzione mondiale di zucchero aveva superato i 110 milioni di

Indirizzo per la corrispondenza

Francesco Baratta

E-mail: francesco.baratta@uniroma1.it

tonnellate annue (1). Negli anni 70, l'introduzione dello sciroppo di mais ad alto contenuto di fruttosio (HFCS) nei processi industriali, ha cambiato in maniera sostanziale l'utilizzo degli zuccheri aggiunti in tali processi andando ad affiancare ed in parte sostituire l'utilizzo del saccarosio (1). I due tipi di HFCS utilizzati sul mercato contengono rispettivamente il 42% e il 55% di fruttosio e sono utilizzati per bibite e altre bevande zuccherate, caramelle, prodotti da forno lavorati e condimenti (2).

Sebbene la molecola di fruttosio sia la stessa negli alimenti naturali ed in quelli industriali, gli effetti prodotti sulla salute sembrano essere diversi in quanto la matrice alimentare in cui è inserito il fruttosio ne modifica l'effetto prodotto sul corpo umano (3-5). Nel prodotto trasformato la fonte di energia è maggiormente concentrata ed è maggiormente assorbita dall'organismo. Inoltre, negli alimenti trasformati non sono presenti nutrienti importanti come fibre, vitamine, sali minerali o antiossidanti che contrastano l'assorbimento del fruttosio e gli effetti prodotti dai processi metabolici che lo coinvolgono (6).

Dalla metà del XIX secolo in poi, il progressivo aumento del consumo di zuccheri aggiunti, che negli Stati Uniti ha raggiunto livelli pari all'assunzione di 500 kcal/die tra zucchero da tavola e zuccheri aggiunti a preparati industriali (7), si è accompagnato al parallelo aumento dell'incidenza di obesità e malattie cardiometaboliche (1).

Gli zuccheri liberi svolgono un ruolo fondamentale nello sviluppo dell'obesità, del diabete mellito di tipo 2 (DMT2), della carie dentale, della sindrome metabolica (MetS), delle malattie cardiovascolari e della NAFLD. Per tali ragioni, l'Organizzazione Mondiale della Sanità suggerisce un apporto di zuccheri liberi inferiore al 10% rispetto all'apporto energetico totale giornaliero (8). Per garantire ciò, molti paesi

hanno applicato diverse strategie, inclusa l'applicazione di una "sugar tax" su alimenti ricchi di zuccheri e sulle bevande analcoliche arricchite in zuccheri (9, 10).

In questa rassegna cercheremo di riassumere le evidenze scientifiche sulla correlazione tra consumo di fruttosio aggiunto e lo sviluppo di fattori di rischio cardiometabolici, focalizzando l'attenzione sulla sindrome metabolica e la steatosi epatica non alcolica (NAFLD).

Metabolismo del fruttosio

Il fruttosio viene assorbito passivamente negli enterociti grazie al trasportatore del glucosio 5 (GLUT5) e, in misura minore, dal trasportatore del glucosio 2 (GLUT2) che ricopre un ruolo più significativo nel fegato. La maggior parte del fruttosio, attraverso la circolazione portale, raggiunge il fegato e va incontro a fruttolisi (10, 11). Gli enzimi fruttochinasi (KHK) e aldolasi B (ALDO) inducono la formazione di gliceraldeide (GA), che entrerà nella via glicolitica o gluconeogenica, e di diidrossiacetone fosfato (DHAP), che sarà utilizzato per formare glicerolo, elemento essenziale nei processi di lipogenesi (*Figura 1*) (12). Oltre a l'KHK e l'ALDO, la trioso chinasi (TK) svolge un ruolo cruciale nel metabolismo del fruttosio promuovendo l'accumulo di grasso epatico e prevenendo il coinvolgimento dei substrati derivati dal fruttosio nei processi ossidativi attraverso altri enzimi (es. aldeide deidrogenasi) (13).

A differenza del glucosio, il cui metabolismo è finemente regolato dalla fosfofruttochinasi, il fruttosio non subisce questa regolazione e la fruttolisi risulta potenzialmente illimitata. La conseguenza è una grande quantità di substrato che viene utilizzato in diverse vie metaboliche (glicolisi, glicogenesi, gluconeogenesi, lipogenesi, fosforilazione ossidativa) a secon-

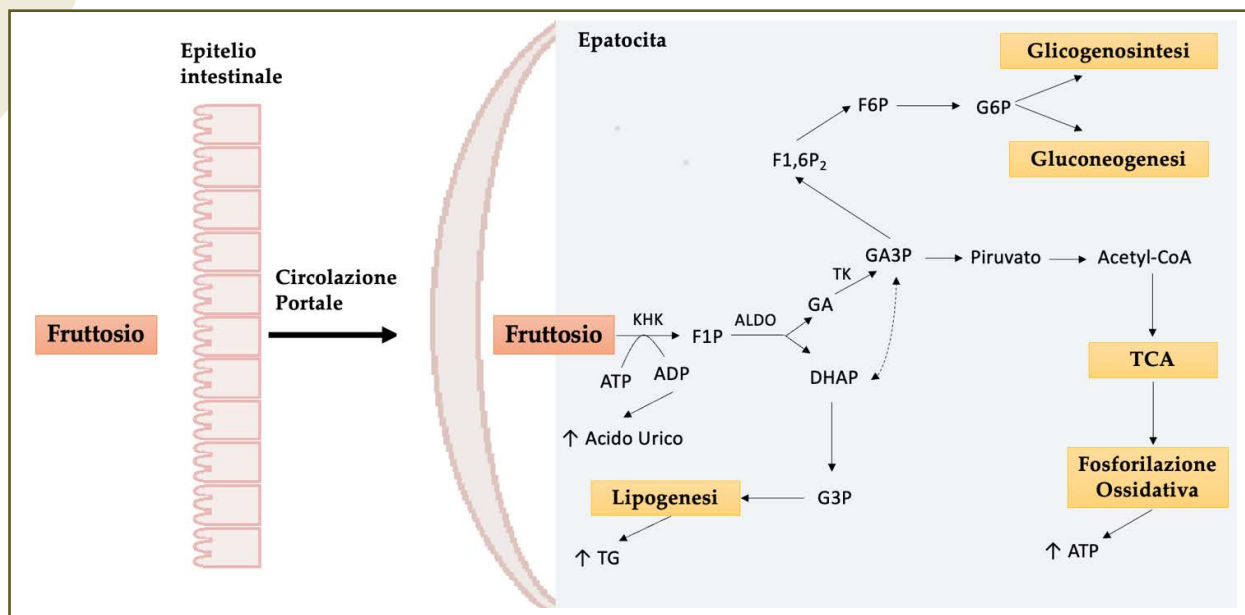


Figura 1 - Metabolismo epatico del fruttosio. Nel fegato, il fruttosio viene fosforilato dalla KHK per ottenere F1P. Il F1P ottenuto viene metabolizzato in DHAP e GA da ALDO. DHAP viene convertito in G3P che entra nei meccanismi della lipogenesi. Dall'altro lato, GA viene convertito in GA3P da TK. GA3P può promuovere la lipogenesi dopo essere stato convertito in DHAP ma può anche generare piruvato, coinvolto a sua volta nel ciclo del TCA e nella fosforilazione ossidativa, per ottenere l'ATP. GA3P è anche un precursore di G6P utilizzato per la gluconeogenesi o glicogenosintesi. KHK: chetoesochinasi; ALDO: aldolasi; TK: trioso chinasi; ATP: adenosina trifosfato; ADP: adenosina difosfato; F1P: fruttosio-1-fosfato; DHAP: diidrossiacetone fosfato; G3P: glicerolo 3-fosfato; GA: gliceraldeide; GA3P: gliceraldeide-3-fosfato; F1,6P2: fruttosio-1,6-bisfosfato; F6P: fruttosio-6-fosfato; G6P: glucosio-6-fosfato; TG: trigliceridi; TCA: ciclo dell'acido tricarbossilico.

da delle esigenze cellulari. Come vedremo più avanti, questa mancanza di regolazione può favorire l'insorgenza di alterazioni metaboliche (14).

Fruttosio e sindrome metabolica

L'associazione tra l'assunzione di zuccheri aggiunti e lo sviluppo di fattori di rischio cardiometabolici è stata inizialmente desunta da alcune evidenze epidemiologiche. Se dapprima l'associazione tra dieta occidentale ed aumentato rischio cardiometabolico, a differenza di quanto osservato nelle popolazioni aderenti al modello della dieta mediterranea, fu imputata all'alto consumo di grassi (15, 16), evidenze più recenti hanno dimostrato che diete ricche in

grassi e povere in carboidrati e zuccheri, in realtà, non si assocerebbero ad un rischio cardiovascolare aumentato (1, 17). Piuttosto, la dieta dei paesi occidentali, oltre ad essere ricca in grassi, è anche ricca di zuccheri complessi e zuccheri aggiunti (18).

Non a caso lo sviluppo di obesità e l'aumento dell'incidenza dei fattori di rischio cardiometabolici si è osservato dapprima nei paesi industrializzati e, in questi paesi, nelle fasce sociali che avevano maggior accesso allo zucchero da tavola ed ai prodotti arricchiti in zucchero (1). Più recentemente, la stessa tendenza è stata invece osservata nei paesi in via di sviluppo nei quali si sta osservando lo stesso trend osservato in Nord America ed Europa nel XX secolo (1).

La sindrome metabolica riunisce in un'unica definizione un gruppo di disordini metabolici: la compresenza di almeno 3 tra obesità centrale, iperglicemia, ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia e bassi livelli di colesterolo HDL, colpisce circa un quarto della popolazione mondiale (19).

Il consumo di fruttosio si associa strettamente allo sviluppo di sindrome metabolica. Uno studio trasversale ha evidenziato il legame tra il consumo alimentare di fruttosio e la presenza delle componenti della sindrome metabolica, soprattutto l'iperglicemia, l'obesità centrale e l'ipertrigliceridemia (20). A conferma, Perez-Pozo e colleghi hanno dimostrato che l'assunzione giornaliera di fruttosio, in aggiunta alla dieta abituale, in uomini adulti sani in sovrappeso, favoriva l'insorgenza delle componenti della sindrome metabolica (21).

Dal punto di vista fisiopatologico, l'insulino-resistenza e le alterazioni della glicemia sono state messe in correlazione col consumo di bibite contenenti fruttosio. Kimber e colleghi hanno dimostrato che l'assunzione prolungata di bevande zuccherate contenenti fruttosio peggiora la sensibilità all'insulina e la tolleranza al glucosio (22). Risultati simili sono stati ottenuti da Aeberli e colleghi, che hanno mostrato una riduzione della sensibilità epatica all'insulina, a seguito di un'assunzione di quantità moderate di fruttosio (23). Tuttavia, risultati non concordi sono stati ottenuti da uno studio di intervento di 24 settimane in cui una dieta a basso contenuto di fruttosio aggiunto non ha prodotto un miglioramento della insulino-sensibilità, pur mostrando un miglioramento della glicemia a digiuno (24). La mancata risposta alla dieta osservata nello studio appena citato potrebbe essere la conseguenza di alterazioni strutturali del metabolismo del glucosio indotte da una prolungata esposizione al fruttosio. Nel fegato, il fruttosio

supporta la lipogenesi de novo (DNL) e induce stress e infiammazione del reticolo endoplasmatico, portando così ad una riduzione della sensibilità all'insulina degli epatociti (25, 26).

Il fruttosio partecipa anche alla formazione dell'acido urico e contribuisce allo sviluppo di iperuricemia, favorita a sua volta anche dall'insulino-resistenza. Infatti, il fruttosio induce la formazione dell'acido urico sia in modo acuto, attraverso il consumo di adenosina trifosfato (ATP) e la degradazione delle purine, sia cronicamente, stimolandone la sintesi (27, 28). Diversi studi hanno indagato la complessa interazione che vi è tra il consumo di fruttosio aggiunto, l'induzione di iperuricemia e lo sviluppo di ipertensione arteriosa. Uno studio osservazionale condotto su 4000 soggetti ha mostrato che un'assunzione di fruttosio aggiunto superiore ai 74 g/die (corrispondenti a 2,5 *soft drink* zuccherati) si associa a valori di pressione sanguigna più elevati (29). Nel 2010, uno studio clinico randomizzato ha mostrato un aumento significativo della pressione sanguigna nei soggetti che hanno assunto 200 g/die di fruttosio diluito in acqua per due settimane. In particolare, il gruppo di trattamento ha mostrato un aumento significativo dei valori di acido urico. Nello stesso lavoro, la riduzione dell'acido urico con l'allopurinolo ha impedito l'aumento della pressione sanguigna (21).

L'assunzione di bevande zuccherate e di fruttosio aggiunto si associa anche allo sviluppo di dislipidemia. In particolare, in uno studio di intervento, 7 giorni di dieta ad alto contenuto di fruttosio hanno determinato un aumento della secrezione epatica di VLDL (30). Saito e colleghi hanno dimostrato che l'ingestione simultanea di bevande contenenti fruttosio ed una miscela di grassi ha provocato un aumento dei trigliceridi sierici (31). Karen L. Teff e colleghi

hanno invece dimostrato che, a differenza degli altri zuccheri, il fruttosio induce ipertrigliceridemia prolungata (32). I meccanismi attraverso i quali il fruttosio promuove la dislipidemia coinvolgono la DNL e l'aumentata espressione di Apo CIII. La DNL, promossa dal fruttosio attraverso la sovra-regolazione di SREBP1c e ChREBP, è responsabile dell'aumento dei trigliceridi sierici (33). Anche l'Apo CIII causa ipertrigliceridemia favorendo la mobilizzazione dei trigliceridi durante l'assemblaggio e la secrezione di VLDL. Infine, l'Apo CIII riduce la capacità di fuoriuscita di colesterolo dalle particelle di HDL-c, peggiorando la dislipidemia (34).

Più elevati livelli di assunzione di fruttosio sono stati osservati nei pazienti obesi [58]. Nello specifico, diversi studi hanno dimostrato il contributo dell'assunzione di bevande analcoliche arricchite in fruttosio nell'aumento di peso (35-38). A conferma di ciò, uno studio di intervento con una dieta a basso contenuto di fruttosio aggiunto ha mostrato un miglioramento dell'obesità centrale (24). I meccanismi alla base di queste associazioni sono indipendenti dal surplus calorico della dieta e coinvolgono la regolazione dell'insulina, della leptina e della grelina (32). L'assunzione di fruttosio determina una minima secrezione di insulina, insufficiente a stimolare la produzione di leptina da parte degli adipociti. A sua volta, la mancanza di sintesi della leptina impedisce l'innesco dei meccanismi di sazietà, favorendo un'ulteriore assunzione di cibo (39). Inoltre, l'assunzione di fruttosio potrebbe contribuire alla mancata inibizione nella secrezione di grelina. Ancora una volta, questo deficit di secrezione sarebbe correlato alla ridotta secrezione di insulina ed alla stimolazione glicemica che si verificano dopo l'ingestione di fruttosio (32). Infine, la fosforilazione incontrollata del fruttosio porta a un deficit di ATP negli

epatociti. Tale condizione promuoverebbe la ricerca di nuova energia attraverso l'assunzione di ulteriore cibo, favorendo quindi l'aumento di peso (40).

Infine, la stretta associazione tra il consumo di cibi e bevande arricchite in zucchero e lo sviluppo di fattori di rischio cardiometabolici assume un ruolo ancor più rilevante nella popolazione pediatrica (41).

Una metanalisi commissionata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ha evidenziato che l'assunzione in età pediatrica di alte quantità di bevande ad elevato contenuto di zuccheri aggiunti si associa ad un aumento del 55% annuo del rischio di sviluppare sovrappeso od obesità (8, 42). Inoltre, tale associazione assumerebbe dimensioni tanto più drammatiche quanto più precoce è l'introduzione degli zuccheri aggiunti nella dieta dei bambini, con un rischio di sviluppare l'obesità che appare aumentato del 92% quando questi vengono introdotti prima dei 6 mesi di età e con effetti non solo immediati ma anche a lunga distanza (43).

Per questi motivi, la Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica ha emanato delle raccomandazioni in cui sottolinea la necessità di aumentare la consapevolezza del problema da parte dei genitori, di attuare politiche di prevenzione da parte delle autorità e, dal punto di vista nutrizionale, la necessità di rimpiazzare il consumo di bevande ricche in zuccheri aggiunti con cibi contenenti zuccheri naturali (come il latte e le spremute di frutta fresca) e di limitare il consumo di zuccheri nel contesto di un pasto principale e non come spuntino (41).

Fruttosio e NAFLD

Diversi studi hanno dimostrato la presenza di una forte associazione tra sindrome metabolica e NAFLD, tanto da consi-

derare quest'ultima come l'espressione epatica della sindrome metabolica (44). Si ritiene inoltre che l'insulino-resistenza, caratteristica principale della sindrome metabolica, svolga un ruolo centrale nelle prime fasi dell'infiltrazione di grasso nel fegato. Tuttavia, è ancora dibattuto se siano l'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia come componenti della sindrome metabolica ad indurre la steatosi epatica o se sia la stessa NAFLD ad indurre iperinsulinemia cronica e conseguentemente insulino-resistenza (45).

La stretta relazione tra l'insorgenza della NAFLD e la conduzione di uno stile di vita inadeguato è ampiamente dimostrata.

Numerosi studi hanno posto in correlazione il mancato equilibrio tra l'assunzione di nutrienti ad effetto dannoso e quelli ad effetto protettivo con lo sviluppo di NAFLD. I pazienti con NAFLD assumono una maggiore quantità di glucosio e proteine animali rispetto ai controlli che invece assumono più fibra (46, 47). Nei pazienti con NASH è stata anche documentata un'elevata assunzione di acidi grassi saturi (SFA) e colesterolo e un ridotto consumo di acidi grassi polinsaturi (PUFA) e vitamine (48). In sintesi, una "dieta occidentale", costituita da un elevato apporto di alimenti animali ricchi di SFA, acidi grassi trans, cereali raffinati e bibite zuccherate, rappresenta un modello dietetico fortemente associato alla NAFLD, sindrome metabolica, obesità e T2DM (49). Al contrario, la dieta Mediterranea, costituita principalmente da alimenti vegetali (frutta, verdura e legumi), cereali integrali, olio d'oliva e un maggior consumo di pesce, insieme ad un ridotto apporto di carni lavorate, latticini, cereali raffinati e dolci, rappresenta la migliore raccomandazione per la gestione e la prevenzione della NAFLD e della sindrome metabolica (50-52). I cereali integrali hanno una densità energeti-

ca inferiore rispetto ai prodotti raffinati e promuovono un maggiore senso di sazietà e un minore apporto energetico complessivo (53). Inoltre, influenzano la composizione del microbiota intestinale riducendo l'assorbimento di endotossine batteriche (54). Sia il surplus calorico che i livelli di endotossine batteriche nel circolo ematico sono associati allo sviluppo della NAFLD e delle sue complicanze (55, 56).

Un'assunzione regolare di ω -3 PUFA (EPA e DHA) sembrerebbe ridurre la lipogenesi epatica e contrastare l'insulino-resistenza e l'infiammazione (57). Inoltre, gli acidi grassi monoinsaturi di classe ω -9 (MUFA) hanno mostrato un miglioramento del profilo lipidico circolante e della resistenza all'insulina, suggerendo così un ruolo protettivo nei confronti della NAFLD (58). Infine, una serie di composti antiossidanti (alfa-tocoferolo, carotenoidi, polifenoli), contenuti principalmente nella frutta, verdura, frutta a guscio e olio d'oliva, hanno mostrato effetti sulla riduzione della steatosi epatica (59).

Il fruttosio aggiunto viene introdotto nella dieta in modo isolato, in assenza di tutti quei nutrienti appena descritti che svolgono invece un contro bilanciamento protettivo, sregolando alcuni meccanismi fisiologici e favorendo l'accumulo di grasso nel fegato. Tuttavia, i risultati dei vari studi appaiono contraddittori e gli effetti osservati potrebbero essere influenzati dall'elevato apporto energetico indotto da diete ricche di fruttosio aggiunto. Una recente metanalisi ha riassunto le evidenze sull'aumento di alcuni marcatori legati alla NAFLD a seguito di un periodo di dieta ipercalorica ad alto contenuto di fruttosio (60). In uno studio del 2016 condotto in Germania, la differenza di consumo di fruttosio tra i pazienti con e senza NAFLD perdeva significatività una volta che veniva normalizzata per le calorie consumate

(46). Secondo questi dati, quindi, l'apporto calorico sembrerebbe influenzare l'effetto del fruttosio sulla NAFLD.

Tuttavia, Schwarz e colleghi hanno dimostrato che un apporto di fruttosio pari al 25% dell'apporto calorico totale determina un aumento della lipogenesi epatica (61). Inoltre, nei pazienti con NAFLD, un aumento dell'assunzione giornaliera di fruttosio si associa a più bassi livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL), maggiore gravità della fibrosi e infiammazione del fegato (62). Anche in un ampio studio longitudinale condotto su 2.600 parteci-

panti, l'aumento del consumo di bevande zuccherate è stato associato a fegato grasso, indipendentemente dall'apporto energetico totale della dieta (63). Infine, dati sull'associazione tra il consumo di fruttosio aggiunto ed alterazioni del profilo lipidico è stata osservata anche in una popolazione di giovani, indipendentemente dalla presenza della NAFLD (64).

La *figura 2* mostra i meccanismi patogenetici associati allo sviluppo della NAFLD sui quali il consumo di fruttosio potrebbe esercitare la propria influenza. Una dieta ad alto contenuto di fruttosio induce una maggiore stimolazione della lipogenesi de novo (DNL) a causa dell'aumentata sovra-regolazione dei fattori di trascrizione SREBP1c e ChREBP (65, 66). In concomitanza con l'induzione della DNL, i metaboliti intermedi della fruttolisi partecipano direttamente ai processi di lipogenesi (12). Inoltre, il fruttosio favorisce la produzione di malonil CoA che inibisce l'ossidazione degli acidi grassi con conseguente accumulo epatico di trigliceridi (67). Infine, il consumo cronico di fruttosio altera l'equilibrio della flora microbica intestinale e favorisce i processi di traslocazione batterica, inducendo un'elevata concentrazione di lipopolisaccaridi circolanti (LPS) (68). I livelli di LPS sono stati associati alla presenza di NAFLD e allo sviluppo di infiammazione e fibrosi epatica (56). In particolare, l'aumentata espressione e secrezione del fattore di necrosi tumorale (TNF), associato a un'elevata endotossitemia, stimola l'attivazione di SREBP1c, uno dei protagonisti della DNL (69). Inoltre, nel lume intestinale, il fruttosio subisce l'azione del microbiota e viene convertito in acetato, che fornisce acetyl-CoA lipogenico indipendentemente dai processi metabolici fruttolitici (70). Molti di questi meccanismi svolgono un ruolo anche nello sviluppo della sindrome me-

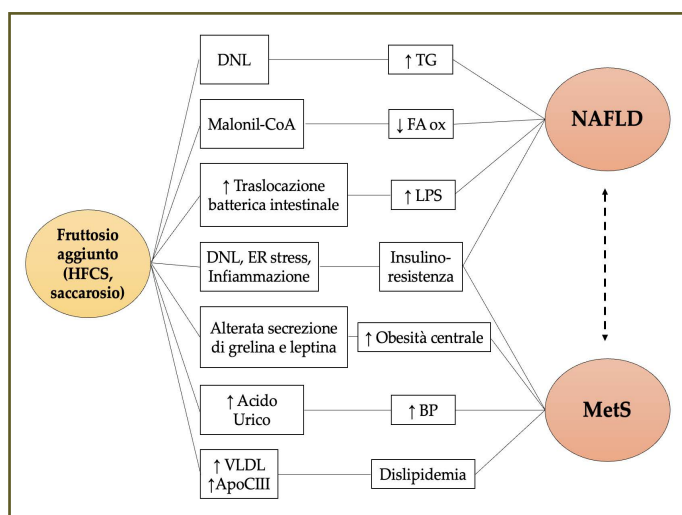


Figura 2- Meccanismi patogenetici fruttosio-dipendenti nella NAFLD e nella sindrome metabolica. Il fruttosio promuove lo sviluppo della NAFLD e della sindrome metabolica attraverso diverse vie: (1) agisce come substrato e stimolatore della DNL epatica con conseguente sviluppo di steatosi ed insulino-resistenza; (2) è un precursore del malonil CoA, inibitore dell'ossidazione degli acidi grassi; (3) aumenta la sintesi dell'acido urico inducendo a sua volta ipertensione; (4) induce l'espressione di Apo CIII e la secrezione di VLDL favorendo la dislipidemia; (5) favorisce la traslocazione batterica intestinale con conseguente aumento dei livelli sierici di LPS, strettamente associati allo sviluppo di NAFLD; (6) altera la regolazione del meccanismo fame-sazietà con conseguente maggior apporto calorico e aumento di peso.

HFCS: sciroppo di mais ad elevato contenuto di fruttosio; DNL: lipogenesi de novo; ER stress: stress del reticolo endoplasmatico; VLDL: very low-density lipoproteins; Apo CIII: apolipoproteina C-III; TG: trigliceridi; FA ox: ossidazione degli acidi grassi; LPS: lipopolisaccaride; BP: pressione sanguigna.

tabolica spiegando la stretta triangolazione che potrebbe esserci tra il consumo di fruttosio aggiunto, lo sviluppo di sindrome metabolica e quello della NAFLD.

Infine, studi sperimentali hanno dimostrato che otto settimane di una dieta ricca in fruttosio e saccarosio ha indotto l'accumulo di grasso nel fegato e la progressione della malattia in modo tempo-dipendente dall'esposizione (71, 72). Allo stesso modo, uno studio condotto su un gruppo di giovani uomini ha mostrato un'alterata sintesi dei marcatori degli acidi grassi dopo il consumo di bevande zuccherate ad alto contenuto di fruttosio. All'opposto, questo effetto non si è verificato per coloro che hanno consumato bevande zuccherate ricche di saccarosio o glucosio (73). Infine, uno studio clinico randomizzato condotto su pazienti con NAFLD ha mostrato che 6 settimane di restrizione alimentare dal fruttosio hanno portato ad una significativa riduzione del contenuto lipidico epatico (74).

Conclusioni

Le variazioni delle abitudini alimentari avvenute nell'ultimo secolo hanno portato all'introduzione degli zuccheri aggiunti nella dieta, soprattutto sotto forma di saccarosio e, più recentemente, in forma di HFCS, composto largamente utilizzato nei processi industriali. Inoltre, la variazione qualitativa si è accompagnata anche alla variazione delle abitudini di consumo di questi alimenti, sempre più assunti al di fuori dei pasti principali ed in maniera isolata nel corso dell'intera giornata.

Le numerose evidenze presenti in letteratura dimostrano l'inequivocabile associazione tra l'assunzione di fruttosio aggiunto e lo sviluppo di un'epidemia in termini di obesità e di altri fattori di rischio cardiometabolici.

Per questi motivi è necessario che vengano implementate, da parte delle autorità sanitarie nazionali, tutte quelle iniziative

RIASSUNTO

A partire dalla seconda metà del '900, il crescente consumo di zuccheri aggiunti ha assunto le caratteristiche di una vera e propria epidemia che si è sviluppata parallelamente a quella dell'obesità ed al progressivo aumento dell'incidenza delle patologie cardiometaboliche. Un momento cruciale di questo processo di modificazione delle abitudini alimentari è rappresentato dall'introduzione nei processi industriali dei nutrienti ad elevato contenuto di zuccheri aggiunti. Su tutti, l'introduzione dello sciroppo di mais ad elevato contenuto di fruttosio (HFCS) ha ampliato il consumo giornaliero medio di zuccheri aggiunti e, nello specifico, di fruttosio. Sebbene la molecola sia la stessa negli alimenti naturali ed in quelli industriali, gli effetti prodotti sulla salute sembrano essere diversi in quanto la matrice alimentare in cui è inserito il fruttosio ne modifica l'effetto prodotto sul corpo umano.

Il consumo di fruttosio si associa strettamente allo sviluppo della sindrome metabolica e dei suoi componenti. Tale legame sarebbe mediato sia da un effetto diretto di induzione dell'insulino-resistenza che dall'aumentata produzione di acido urico. Lo sviluppo di iperuricemia è responsabile soprattutto della stretta correlazione tra consumo di fruttosio ed aumento dei valori di pressione arteriosa.

Infine, un elevato consumo di fruttosio è correlato allo sviluppo della steatosi epatica non alcolica (NAFLD), all'entità della sua severità oltre che allo sviluppo di alterazioni metaboliche caratteristiche, come la dislipidemia aterogena.

In conclusione, le numerose evidenze sull'associazione tra l'assunzione di fruttosio aggiunto e lo sviluppo di obesità e di altri fattori di rischio cardiometabolici supportano la necessità dell'implementazione di iniziative governative atte a potenziare la consapevolezza del problema e a sviluppare strumenti di deterrenza volti all'ottenimento di una riduzione del consumo di alimenti ricchi in zuccheri aggiunti.

Parole chiave: *fruttosio, zuccheri aggiunti, rischio cardiovascolare, NAFLD, sindrome metabolica.*

atte a potenziare la consapevolezza del problema e ad agire come deterrente nei confronti del consumo di alimenti ad elevato contenuto di fruttosio aggiunto.

Bibliografia

- Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86 (4): 899-906.
- White JS, Hobbs LJ, Fernandez S. Fructose content and composition of commercial HFCS-sweetened carbonated beverages. *Int J Obes (Lond)*. 2015; 39(1): 176-182.
- Ayoub-Charette S, Liu Q, Khan TA, Au-Yeung F, Blanco Mejia S, de Souza RJ, et al. Important food sources of fructose-containing sugars and incident gout: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open*. 2019; 9 (5): e024171.
- Choo VL, Vigiuliouk E, Blanco Mejia S, Cozma AI, Khan TA, Ha V, et al. Food sources of fructose-containing sugars and glycaemic control: systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies. *BMJ*. 2018; 363: k4644.
- Semnani-Azad Z, Khan TA, Blanco Mejia S, de Souza RJ, Leiter LA, Kendall CWC, et al. Association of Major Food Sources of Fructose-Containing Sugars With Incident Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (7): e209993.
- Tajima R, Kimura T, Enomoto A, Saito A, Kobayashi S, Masuda K, et al. No association between fruits or vegetables and non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged men and women. *Nutrition*. 2019; 61: 119-124.
- US Census Bureau. Statistical abstract of the United States. N 214. 2013.
- Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. 2015.
- Chriqui JF, Chaloupka FJ, Powell LM, Eidson SS. A typology of beverage taxation: multiple approaches for obesity prevention and obesity prevention-related revenue generation. *J Public Health Policy*. 2013; 34 (3): 403-423.
- Schwendicke F, Stolpe M. Taxing sugar-sweetened beverages: impact on overweight and obesity in Germany. *BMC Public Health*. 2017; 17 (1): 88.
- Zhang DM, Jiao RQ, Kong LD. High Dietary Fructose: Direct or Indirect Dangerous Factors Disturbing Tissue and Organ Functions. *Nutrients*. 2017; 9 (4).
- Tappy L, Rosset R. Fructose Metabolism from a Functional Perspective: Implications for Athletes. *Sports Med*. 2017; 47 (Suppl. 1): 23-32.
- Liu L, Li T, Liao Y, Wang Y, Gao Y, Hu H, et al. Triose Kinase Controls the Lipogenic Potential of Fructose and Dietary Tolerance. *Cell Metab*. 2020; 32 (4):6 05-18.e7.
- Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2018; 128 (2): 545-555.
- KEYS A. Atherosclerosis: a problem in newer public health. *J Mt Sinai Hosp N Y*. 1953; 20 (2): 118-139.
- Keys A, Aravanis C, Blackburn HW, Van Buchem FS, Buzina R, Djordjevi BD, et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand Suppl*. 1966; 460: 1-392.
- Wood RJ, Fernandez ML, Sharman MJ, Silvestre R, Greene CM, Zern TL, et al. Effects of a carbohydrate-restricted diet with and without supplemental soluble fiber on plasma low-density lipoprotein cholesterol and other clinical markers of cardiovascular risk. *Metabolism*. 2007; 56 (1): 58-67.
- Yudkin J. Patterns and Trends in Carbohydrate Consumption and Their Relation to Disease. *Proc Nutr Soc*. 1964; 23: 149-162.
- Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20 (2): 12.
- Chan W, Smith B, Stegall M, Borrows R. Obesity and Metabolic Syndrome in Kidney Transplantation: The Role of Dietary Fructose and Systemic Endotoxemia. *Transplantation*. 2019; 103 (1): 191-201.
- Perez-Pozo SE, Schold J, Nakagawa T, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Lillo JL. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes (Lond)*. 2010; 34 (3): 454-461.
- Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, 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 (5): 1322-1334.
- Aeberli I, Hochuli M, Gerber PA, Sze L, Murer SB, Tappy L, et al. Moderate amounts of fructose consumption impair insulin sensitivity in

- healthy young men: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013; 36 (1): 150-156.
24. Domínguez-Coello S, Carrillo-Fernández L, Gobierno-Hernández J, Méndez-Abad M, Borges-Álamo C, García-Dopico JA, et al. Decreased Consumption of Added Fructose Reduces Waist Circumference and Blood Glucose Concentration in Patients with Overweight and Obesity. The DISFRUTE Study: A Randomised Trial in Primary Care. *Nutrients*. 2020; 12 (4).
 25. Jegatheesan P, De Bandt JP. Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism. *Nutrients*. 2017; 9 (3).
 26. Smith GI, Shankaran M, Yoshino M, Schweitzer GG, Chondronikola M, Beals JW, et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2020; 130 (3): 1453-1460.
 27. Le MT, Frye RF, Rivard CJ, Cheng J, McFann KK, Segal MS, et al. Effects of high-fructose corn syrup and sucrose on the pharmacokinetics of fructose and acute metabolic and hemodynamic responses in healthy subjects. *Metabolism*. 2012; 61 (5): 641-51.
 28. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA*. 2010; 304 (20): 2270-2278.
 29. Jalal DI, Smits G, Johnson RJ, Chonchol M. Increased fructose associates with elevated blood pressure. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21 (9): 1543-1549.
 30. Lê KA, Ith M, Kreis R, Faeh D, Bortolotti M, Tran C, 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 (6): 1760-1765.
 31. Saito H, Kagaya M, Suzuki M, Yoshida A, Naito M. Simultaneous ingestion of fructose and fat exacerbates postprandial exogenous lipidemia in young healthy Japanese women. *J Atheroscler Thromb*. 2013; 20 (6): 591-600.
 32. Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman 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 (6): 2963-2972.
 33. Stanhope KL, Griffen SC, Bair BR, Swarbrick MM, Keim NL, Havel PJ. Twenty-four-hour endocrine and metabolic profiles following consumption of high-fructose corn syrup-, sucrose-, fructose-, and glucose-sweetened beverages with meals. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87 (5): 1194-1203.
 34. Hieronimus B, Stanhope KL. Dietary fructose and dyslipidemia: new mechanisms involving apolipoprotein CIII. *Curr Opin Lipidol*. 2020; 31 (1): 20-26.
 35. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA*. 2004; 292 (8): 927-934.
 36. Twarog JP, Peraj E, Vaknin OS, Russo AT, Woo Baidal JA, Sonnevile KR. Consumption of sugar-sweetened beverages and obesity in SNAP-eligible children and adolescents. *Prim Care Diabetes*. 2020; 14 (2): 181-185.
 37. Berkey CS, Rockett HR, Field AE, Gillman MW, Colditz GA. Sugar-added beverages and adolescent weight change. *Obes Res*. 2004; 12 (5): 778-788.
 38. Miller C, Ettridge K, Wakefield M, Pettigrew S, Coveney J, Roder D, et al. Consumption of Sugar-Sweetened Beverages, Juice, Artificially-Sweetened Soda and Bottled Water: An Australian Population Study. *Nutrients*. 2020; 12 (3).
 39. Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci*. 2015; 140: 57-63.
 40. Bawden SJ, Stephenson MC, Ciampi E, Hunter K, Marciani L, Macdonald IA, et al. Investigating the effects of an oral fructose challenge on hepatic ATP reserves in healthy volunteers: A (31)P MRS study. *Clin Nutr*. 2016; 35 (3): 645-649.
 41. Fidler Mis N, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton ND, et al. Sugar in Infants, Children and Adolescents: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 65 (6): 681-696.
 42. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ*. 2012; 346: e7492.
 43. Pan L, Li R, Park S, Galuska DA, Sherry B, Freedman DS. A longitudinal analysis of sugar-sweetened beverage intake in infancy and obesity at 6 years. *Pediatrics*. 2014; 134 (Suppl. 1): S29-35.
 44. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Maccioni D, et al. Non-alcoholic fatty liver syndrome: a hepatic consequence of common metabolic diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18 (5): 588-594.
 45. Del Ben M, Polimeni L, Brancorsini M, Di Costanzo A, D'Erasmo L, Baratta F, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome

- and patatin-like phospholipase domain-containing protein3 gene variants. *Eur J Intern Med.* 2014; 25 (6): 566-570.
46. Wehmeyer MH, Zyriax BC, Jagemann B, Roth E, Windler E, Schulze Zur Wiesch J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with excessive calorie intake rather than a distinctive dietary pattern. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (23): e3887.
 47. Alferink LJ, Kieffe-de Jong JC, Erler NS, Veldt BJ, Schoufour JD, de Knecht RJ, et al. Association of dietary macronutrient composition and non-alcoholic fatty liver disease in an ageing population: the Rotterdam Study. *Gut.* 2019; 68 (6): 1088-1098.
 48. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2003; 37 (4): 909-916.
 49. Hosseini Z, Whiting SJ, Vatanparast H. Current evidence on the association of the metabolic syndrome and dietary patterns in a global perspective. *Nutr Res Rev.* 2016; 29 (2): 152-162.
 50. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. (2018). *AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.* *Circulation.* 2019; 139 (25): e1082-e1143.
 51. (EASL) EAftSoL, (EASD) EAftSoD, (EASO) EAftSoO. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.* *J Hepatol.* 2016; 64 (6): 1388-1402.
 52. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61 (6 Suppl.): 1402S-6S.
 53. Giacco R, Della Pepa G, Luongo D, Riccardi G. Whole grain intake in relation to body weight: from epidemiological evidence to clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21 (12): 901-908.
 54. Bailey MA, Holscher HD. Microbiome-Mediated Effects of the Mediterranean Diet on Inflammation. *Adv Nutr.* 2018; 9 (3): 193-206.
 55. Mundi MS, Velapati S, Patel J, Kellogg TA, Abu Dayyeh BK, Hurt RT. Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutr Clin Pract.* 2020; 35 (1): 72-84.
 56. Carpino G, Del Ben M, Pastori D, Carnevale R, Baratta F, Overi D, et al. Increased Liver Localization of Lipopolysaccharides in Human and Experimental NAFLD. *Hepatology.* 2020; 72 (2): 470-485.
 57. Di Minno MN, Russolillo A, Lupoli R, Ambrosino P, Di Minno A, Tarantino G. Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (41): 5839-5847.
 58. Priore P, Cavallo A, Gnoni A, Damiano F, Gnoni GV, Siculella L. Modulation of hepatic lipid metabolism by olive oil and its phenols in nonalcoholic fatty liver disease. *IUBMB Life.* 2015; 67 (1): 9-17.
 59. Godos J, Federico A, Dallio M, Scazzina F. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms of protection. *Int J Food Sci Nutr.* 2017; 68 (1): 18-27.
 60. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68 (4): 416-423.
 61. Schwarz JM, Noworolski SM, Wen MJ, Dyachenko A, Prior JL, Weinberg ME, et al. Effect of a High-Fructose Weight-Maintaining Diet on Lipogenesis and Liver Fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (6): 2434-2442.
 62. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010; 51 (6): 1961-1971.
 63. Ma J, Fox CS, Jacques PF, Speliotes EK, Hoffmann U, Smith CE, et al. Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. *J Hepatol.* 2015; 63 (2): 462-469.
 64. Jin R, Le NA, Liu S, Farkas Epperson M, Ziegler TR, Welsh JA, et al. Children with NAFLD are more sensitive to the adverse metabolic effects of fructose beverages than children without NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (7): E1088-1098.
 65. Dekker MJ, Su Q, Baker C, Rutledge AC, Adeli K. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 299 (5): E685-694.
 66. Herman MA, Samuel VT. The Sweet Path to Metabolic Demise: Fructose and Lipid Synthesis. *Trends Endocrinol Metab.* 2016; 27 (10): 719-730.
 67. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of

- type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51 (1): 7-18.
68. Perdomo CM, Frühbeck G, Escalada J. Impact of Nutritional Changes on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2019; 11 (3).
69. Todoric J, Di Caro G, Reibe S, Henstridge DC, Green CR, Vrbanc A, et al. Fructose stimulated de novo lipogenesis is promoted by inflammation. *Nat Metab*. 2020; 2 (10): 1034-1045.
70. Zhao S, Jang C, Liu J, Uehara K, Gilbert M, Izzo L, et al. Dietary fructose feeds hepatic lipogenesis via microbiota-derived acetate. *Nature*. 2020; 579 (7800): 586-591.
71. Sánchez-Lozada LG, Mu W, Roncal C, Sautin YY, Abdelmalek M, Reungjui S, et al. Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *Eur J Nutr*. 2010; 49 (1): 1-9.
72. Schultz A, Neil D, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Hepatic adverse effects of fructose consumption independent of overweight/obesity. *Int J Mol Sci*. 2013; 14 (11): 21873-86.
73. Hochuli M, Aeberli I, Weiss A, Hersberger M, Troxler H, Gerber PA, et al. Sugar-sweetened beverages with moderate amounts of fructose, but not sucrose, induce Fatty Acid synthesis in healthy young men: a randomized crossover study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (6): 2164-72.
74. Simons N, Veeraiyah P, Simons PIHG, Schaper NC, Kooi ME, Schrauwen-Hinderling VB, et al. Effects of fructose restriction on liver steatosis (FRUITLESS); a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2021; 113 (2): 391-400.