Fructose is not glucose

- Fructose is 7 times more likely than glucose to form Advanced Glycation End-Products (AGE's)
- Fructose does not suppress ghrelin
- Acute fructose does not stimulate insulin (or leptin)
- Hepatic fructose metabolism is different
- **Chronic fructose exposure promotes the Metabolic Syndrome**

Elliot et al. Am J Clin Nutr, 2002
Bray et al. Am J Clin Nutr, 2004
Teff et al. J Clin Endocrinol Metab, 2004
Gaby. Alt Med Rev, 2005
Le and Tappy. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2006
Wei et al. J Nutr Biochem, 2006
Johnson et al. Am J Clin Nutr 2007
Rutledge and Adeli. Nutr Rev, 2007

Ghrelin

- **Ghrelin** (Akronym, engl. *Growth Hormone Release Inducing* „Wachstumshormonfreisetzung einleitend") ist ein appetitanregendes Hormon, welches in der Magenschleimhaut und der Bauchspeicheldrüse produziert wird. Neben der Appetitanregung hat das Hormon eine Reihe anderer Wirkungen

- **Hunger**[Bearbeiten | Quelltext bearbeiten]

- Im Experiment erhöhen Ghrelin-Infusionen die Nahrungsaufnahme. Im Fastenzustand ist die Ghrelinausschüttung erhöht, nach dem Essen sinkt der Ghrelinspiegel ab.

- Es stimuliert im Hypothalamus die Sekretion von Neuropeptid Y, von dem bekannt ist, dass es die Nahrungsaufnahme steigert, sowie von *Agouti-related Peptide Hormone* (AGRP) im Nucleus arcuatus.

- Der Verlust des Gens bei Saker- und Wanderfalken[3] sorgt dafür, dass diese Arten Beute jagen, wann immer es ihnen möglich ist.

- *Siehe auch*: Weitere Hormone, die das Hunger- bzw. Sättigungsgefühl steuern, sind neben Ghrelin auch Leptin, Orexin und Cortisol.[4]

- **Milderung von Depressionen**[Bearbeiten | Quelltext bearbeiten]

- Darüber hinaus wirkt Ghrelin im Mausversuch anxiolytisch. Eine texanische Studie aus dem Jahr 2008 deutet auf die antidepressive Wirkung von Ghrelin hin, und beleuchtet die Frage, warum chronischer Stress und Depressionen zu Übergewicht führen können.[5][6]

- **Zusammenhang mit Alkoholabhängigkeit**[Bearbeiten | Quelltext bearbeiten]

- Die Hypothese, dass Ghrelin bei der Entstehung von Alkoholabhängigkeit mitverantwortlich ist, wurde zumindest im Mausversuch bestätigt.[7]

- **Wachstumshormon**[Bearbeiten | Quelltext bearbeiten]

- Ghrelin ist ein endogener Ligand für einen Rezeptor, der die Abgabe von Wachstumshormon in der Hypophyse reguliert. An speziellen Zellen des Hypophysenvorderlappens (azidophile Zellen) bindet es an den GHS-Rezeptor (*Growth Hormone Secretagogue Receptor*) und regt so die Freisetzung von Wachstumshormon an.[8]

Leptin

- Leptin wird durch das *„obese*"-Gen kodiert und hauptsächlich von Adipozyten („Fettzellen") exprimiert, in geringen Mengen aber auch in der Plazenta, der Magenschleimhaut, dem Knochenmark, dem Brustepithel, der Skelettmuskulatur, der Hypophyse und dem Hypothalamus.[2][3][4] Im Zuge der Sekretion von Leptin wird seine Signalsequenz von 21 Aminosäuren abgespalten, wodurch das biologisch aktive Leptin mit 146 Aminosäuren entsteht. Leptin hemmt das Auftreten von Hungergefühlen und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Fettstoffwechsels von Menschen und anderen Säugern.

- Rezeptoren für Leptin (Ob-Rs) konnten in zwei unterschiedlichen Populationen von Neuronenin Kerngebieten des *Nucleus arcuatus* und *Nucleus paraventricularis* des Hypothalamusidentifiziert werden. Die erste Gruppe dieser Neuronen produziert die appetitstimulierenden Neuropeptide AgRP (agouti-related protein) und NPY (Neuropeptid Y), welche durch das Leptin unterdrückt werden. Die zweite Population produziert POMC (Proopiomelanocortin) und Kokain- und Amphetamin-reguliertes Transkript (CART), beides Transmitterstoffe, die appetitzügelnd wirken. Diese werden durch Leptin aktiviert. In dem Maße, wie die Fettdepotsdes Körpers reduziert werden, nimmt auch die Konzentration des Leptins im Blutkreislauf ab, was wiederum eine Zunahme des Appetits bewirkt.

- Durch Stimulation des sympathischen Nervensystems bewirkt Leptin auch eine Erhöhung des Blutdrucks, der Herzfrequenz sowie der Thermogenese durch Entkopplung der Zellatmung von der ATP-Synthese.[5]

Leptin

- **Appetitzügler**[Bearbeiten | Quelltext bearbeiten]

- Hoffnungen, dass Leptin sich als wirkungsvolles appetitzügelndes Medikament erweisen könnte, haben sich zunächst zerschlagen, als man feststellte, dass die meisten fettleibigen Menschen hohe Spiegel dieses Hormons aufweisen. Diese häufig hungrigen Patienten weisen keinen Mangel an Leptin (Leptin-Defizienz) auf, sondern leiden vielmehr an einer sogenannten Leptin-Resistenz. In diesem Zustand unterbleibt die physiologische Wirkung des Leptins auf die Zielneuronen. Der zugrunde liegende Mechanismus ist noch nicht aufgeklärt. Neuere Forschungen zeigen eine modulierende Wirkung, bzw. eine Interaktion von Stickstoffmonoxid und Leptin auf.[11][12] Früheren Studien zufolge weist allerdings Stickstoffmonoxid alleine schon eine appetitzügelnde Wirkung auf.[13] Darüber hinaus geht von Stickstoffmonoxid eine durstvermindernde Wirkung aus.[14]

- **Alternative zu Insulin**[Bearbeiten | Quelltext bearbeiten]

- Wie eine neue Studie an Mäusen zeigt, könnte sich Leptin auch bei Menschen mit Typ-1-Diabetes als Alternative zu Insulin erweisen. Vorteil gegenüber Insulin ist: Leptin ist offenbar ein besserer Gegenspieler von Glukagon, senkt daher Blutzuckerspiegel präziser. Andere Nachteile der Insulintherapieentfallen möglicherweise. Klinische Studien sollen diese Hypothesen überprüfen.[15]

Orexin

- **Orexin A** und **B** (auch **Hypocretin-1/-2**) sind Neuropeptid-Hormone in Säugetieren, die im Hypothalamus gebildet werden und Einfluss auf das Essverhalten und den Schlafrhythmus haben. eine Injektion von Orexin in den Hypothalamus appetitsteigernd. Weitere Wirkungen werden im autonomen Nervensystem, im Flüssigkeitshaushalt und Energiestoffwechsel vermutet

- Funktion

- Neuere Forschungen zeigen, dass Orexin einen starken Einfluss auf das Schlaf-Wach-Verhalten hat. So ist das Krankheitsbild Narkolepsie mit Mutationen in dem Gen des Orexin-Rezeptors-2 bei experimentellen Tierversuchen mit Hunden verbunden. Beim Menschen nimmt man einen Zelluntergang der hypothalamischen Zellgruppen (Nucleus tuberomamillaris, TMN) an.

- Im lateralen Hypothalamus und in der Zona incerta befinden sich Nervenzellengruppierungen, die Orexin und auch das Melanin-konzentrierende Hormon (MCH) produzieren. Die Bildung der RNA für beide Hormone wird durch einen Transkriptionsfaktor, das Forkhead-Box-Protein A2 (Foxa2), aktiviert.[3]

- Außerdem konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Ausschüttung von Orexin durch Leptin, das *Satt-Hormon* der Fettzellen, gehemmt wird. Immer deutlicher wird die stoffwechselfördernde (katabole) Funktion von Orexin, nämlich Erhöhung der Körpertemperatur, Gewichtsverlust, erhöhte Aufmerksamkeit und Wachheit etc.

- Pharmakologie[Bearbeiten | Quelltext bearbeiten]

- Ein Team um Andrew Lawrence vom Howard Florey Institute in Melbourne hat einen Wirkstoff gefunden, der den Effekt von Orexinen im Gehirn blockiert, welcher auch ursächlich für Euphorie nach Alkoholgenuss zuständig sein soll. Die Forschungsergebnisse zeigten, dass Alkoholabhängigkeit und Essstörungen auf den gleichen Mechanismen beruhen, so Studienleiter Andrew Lawrence.

Cortisol

- **Cortisol** oder **Kortisol** (auch **Hydrocortison** und **Hydrokortison**) ist ein Stresshormon, das katabole (= abbauende) Stoffwechselvorgänge aktiviert und so dem Körper energiereiche Verbindungen zur Verfügung stellt. Seine dämpfende Wirkung auf das Immunsystem wird in der Medizin häufig genutzt, um überschießende Reaktionen zu unterdrücken und Entzündungen zu hemmen.

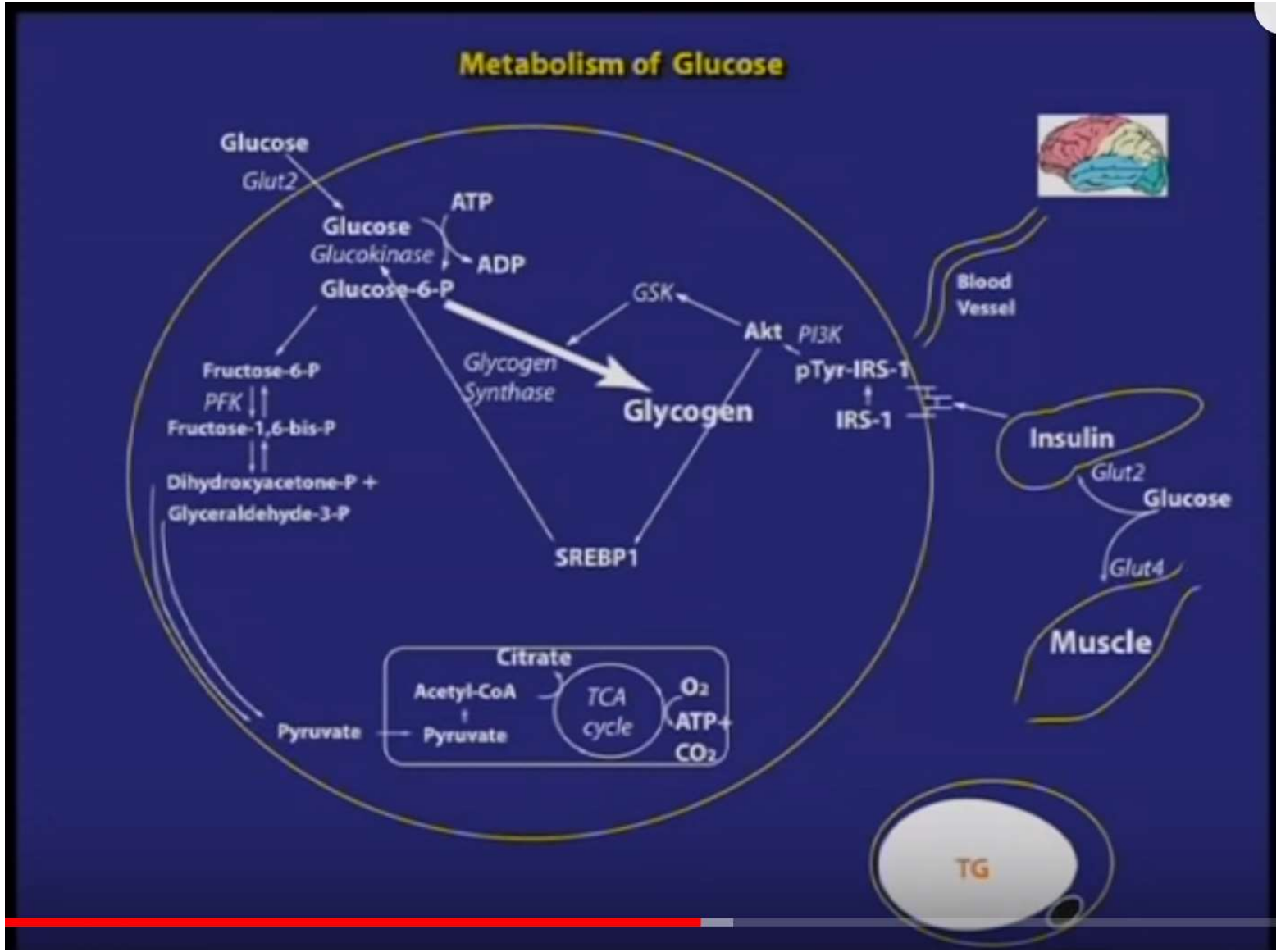
- Cortisol besitzt ein sehr breites Wirkungsspektrum und hat im Stoffwechsel vor allem Effekte auf den Kohlenhydrathaushalt (Förderung der Glukoseproduktion in der Leber und damit der Insulinwirkung entgegenwirkend), den Fettstoffwechsel (Förderung der lipolytischen Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin) und den Proteinumsatz (katabol). Cortisol hat eine ähnliche Wirkung wie Aldosteron und wird deshalb in Niere, Darm und einigen anderen Geweben zu Cortison oxidiert, das nicht an den Mineralcorticoid-Rezeptor bindet und daher keinen antidiuretischen Effekt besitzt, d. h., es behindert nicht die Ausscheidung giftiger Stoffe über den Harn. Bei einem Mangel an funktionstüchtigem Nebennierenrindengewebe (*Morbus Addison*) muss Cortisol substituiert werden.

- Cortisol ist für den Menschen und höhere Tiere das wichtigste Kortikosteroid-Hormon und lebensnotwendig. Es ist neben den Katecholaminen ein wichtiges Stresshormon und beeinflusst unter anderem den Blutdruck. Das Cortisolsystem reagiert aber träger als das Katecholaminsystem, da es anders als Katecholamine und Glucagon nicht über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, sondern über eine Regulation der Genexpression wirkt. Hierbei bindet Cortisol an den nukleären Glucocorticoidrezeptor. Dieser wird dadurch in seiner Eigenschaft als Transkriptionsfaktor aktiviert und führt zur Expression verschiedener Zielgene, z. B. von Enzymen der Gluconeogenese oder auch von β_2-Adrenozeptoren. So erklären sich die Wirkungen von Cortisol auf den Stoffwechsel. Daneben kann der cortisolgebundene Glucocorticoidrezeptor auch direkte Wechselwirkungen mit anderen Transkriptionsfaktoren (z. B. NF-κB) eingehen, dieser Mechanismus spielt für die Wirkung auf das Immunsystem eine Rolle (s. u.).

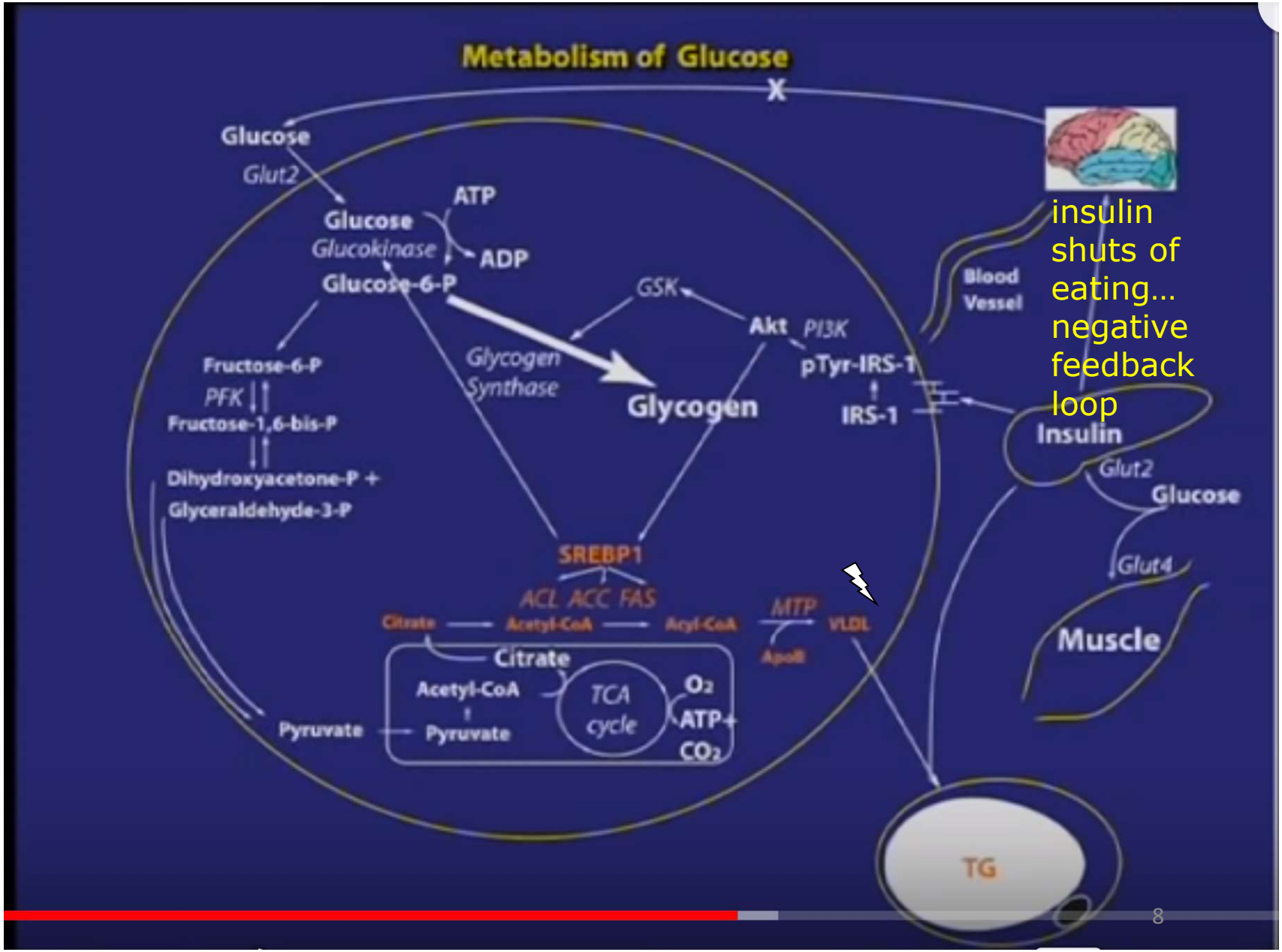
- Die höheren Instanzen der Cortisolausschüttung sind der Hypothalamus über die Hypophyse. Der Hypothalamus setzt hierbei das CRH (Corticotropin-releasing Hormone) frei, das in der Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) zur Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) führt. Bemerkenswert bei diesen Hormonen ist eine pulsatile Freisetzung, das heißt, sie werden in regelmäßigen Schüben (7–10 pro Tag) ausgeschüttet. Die Cortisolwerte im Blutserum liegen normal am Morgen bei 165–690 nmol/l (Cortisol total) bzw. bei 5–23 nmol/l (freies Cortisol) und weisen eine typische Schwankung im Tagesverlauf auf (circadiane Rhythmik). Der höchste Wert wird morgens kurz nach dem Aufwachen erreicht (Cortisol Awakening Response, CAR). Wegen der starken circadianen Schwankung ist die einmalige Messung von Cortisol nicht sinnvoll. Für die Überprüfung der Nebennierenrindenfunktion ist daher die Bestimmung eines Cortisoltagesprofils notwendig.

Glucose metabolism (intake 120 kcals)

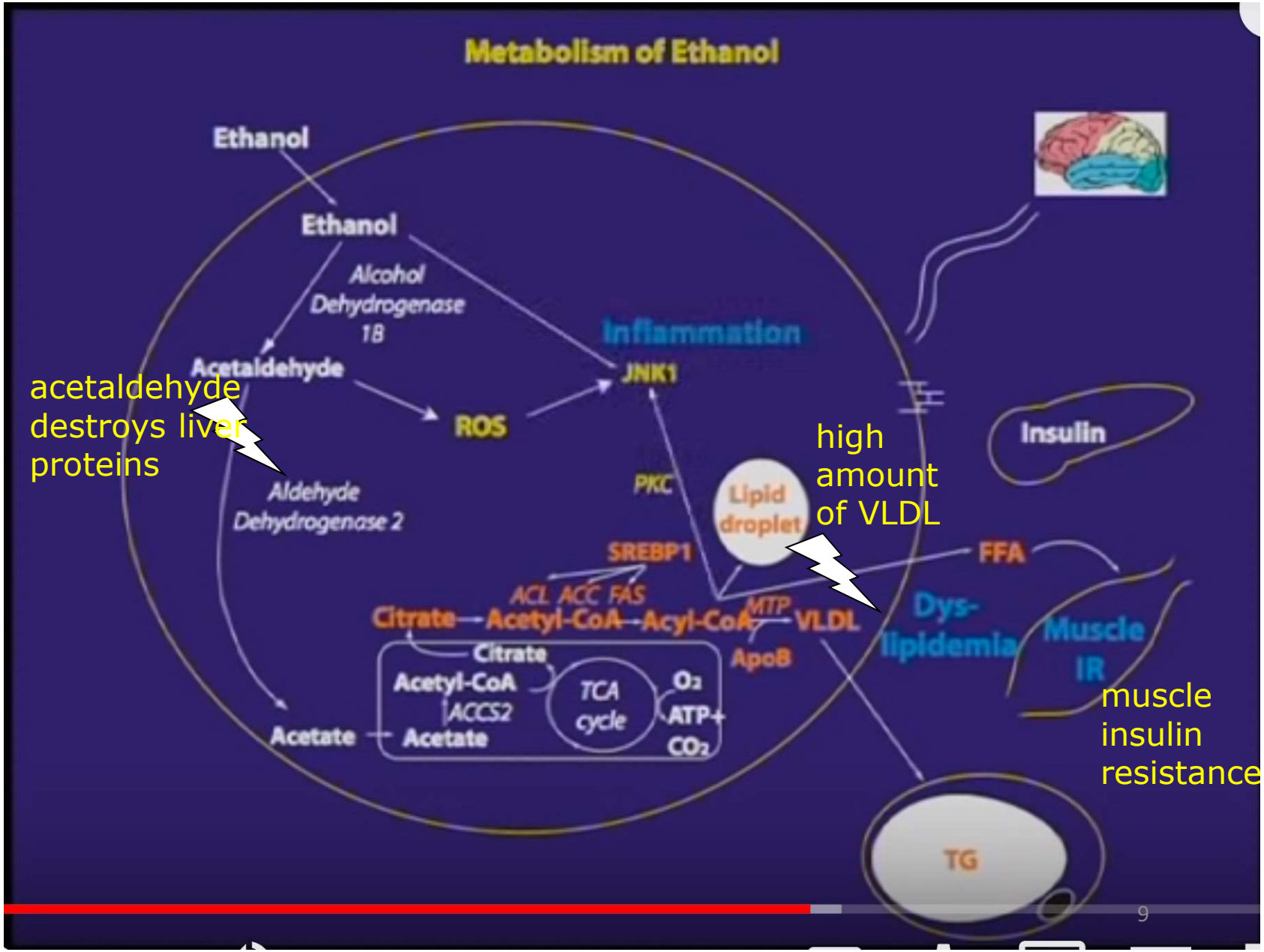
- **hepatocytes can store any amount of glycogen. non toxic.**



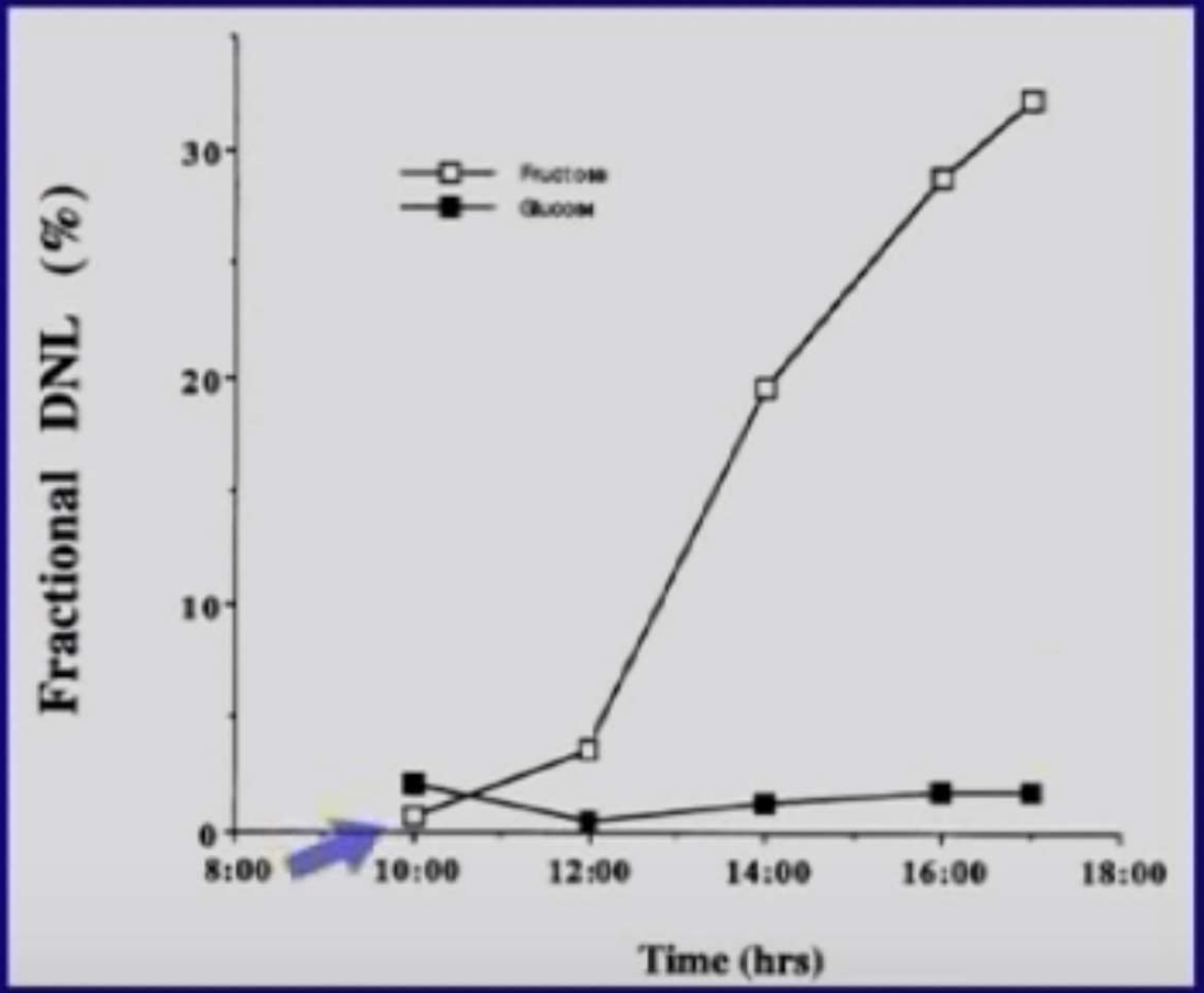
de novo lipogenesis – little vldl (in comparison to fructose)



alcohol

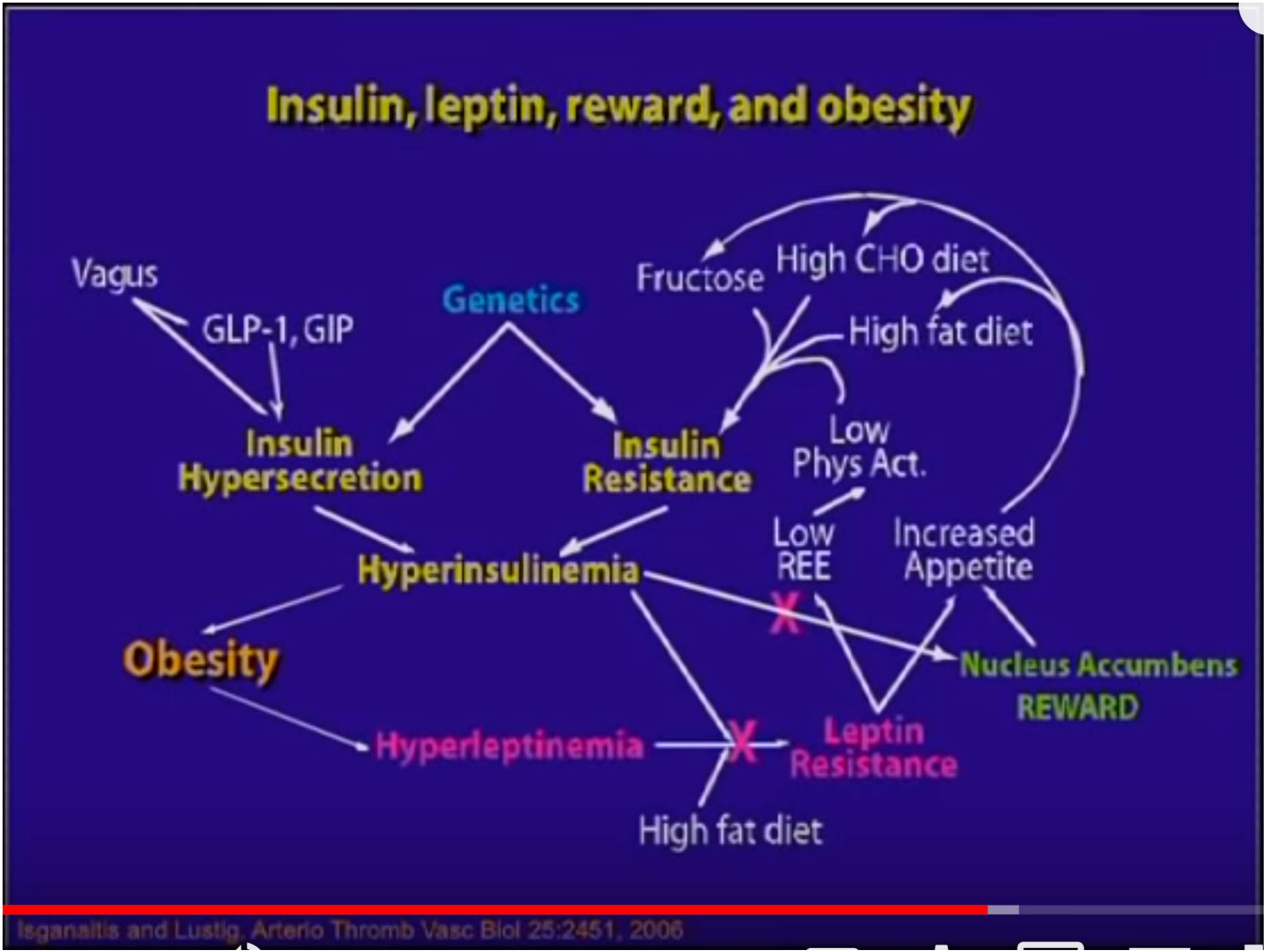

Metabolism of Ethanol
Ethanol
Ethanol
Alcohol Dehydrogenase 1B
Acetaldehyde
ROS
Inflammation
JNK1
Aldehyde Dehydrogenase 2
PKC
Lipid droplet
SREBP1
ACL ACC FAS
Citrate
Acetyl-CoA
Acyl-CoA
MTP
VLDL
ApoB
FFA
Insulin
Dys-lipidemia
Muscle IR
Citrate
Acetyl-CoA
ACCS2
TCA cycle
O2
ATP+
CO2
Acetate
Acetate
TG
acetaldehyde destroys liver proteins
high amount of VLDL
muscle insulin resistance

Fructose increases de novo lipogenesis in normal adults

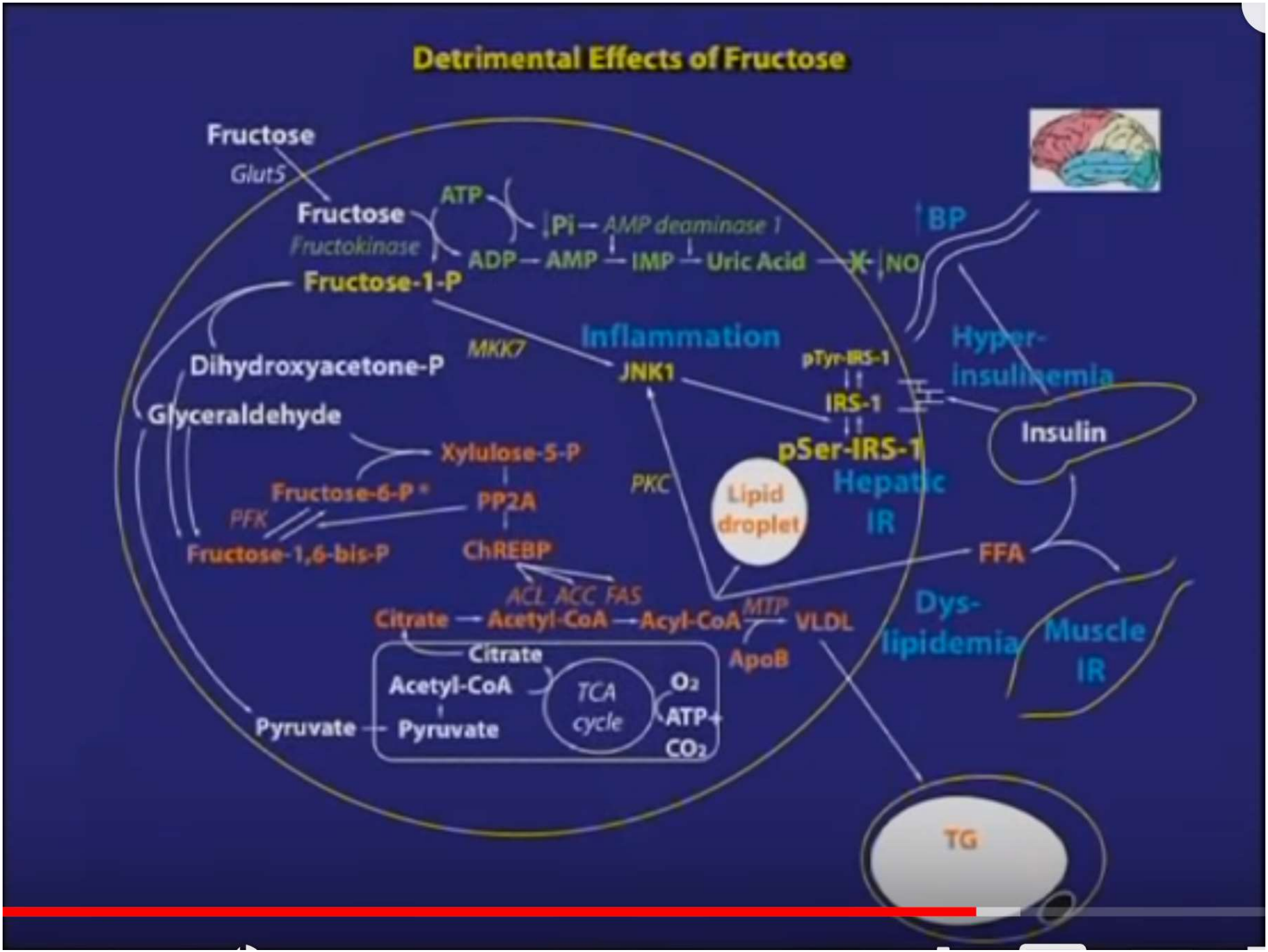


120 kcal of sucrose (50% fructose, 50% glucose)

- **<u>only</u> liver can metabolise fructose**
- **fructose does not stimulate insulin**
- **phosphorylation needed – harnsäure steigt, gicht, hypertension**
- **ffa = free faty acid**
- **the higher the insulin goes, the less the brain can see it is leptin and therefore the brain thinks its starving.**


Insulin, leptin, reward, and obesity
Vagus
GLP-1, GIP
Genetics
Fructose
High CHO diet
High fat diet
Insulin Hypersecretion
Insulin Resistance
Low Phys Act.
Low REE
Increased Appetite
Hyperinsulinemia
Obesity
Nucleus Accumbens REWARD
Hyperleptinemia
Leptin Resistance
High fat diet
Isganaitis and Lustig, Arterio Thromb Vasc Biol 25:2451, 2006

Chronic ethanol exposure	Chronic fructose exposure
• Hematologic disorders	
• Electrolyte abnormalities	
• Hypertension	• Hypertension
• Cardiac dilatation	
• Cardiomyopathy	• Myocardial infarction
• Dyslipidemia	• Dyslipidemia
• Pancreatitis	• Pancreatitis (2° dyslipidemia)
• Malnutrition	
• Obesity	• Obesity
• Hepatic dysfunction (ASH)	• Hepatic dysfunction (NASH)
• Fetal alcohol syndrome	• Fetal insulin resistance
• Addiction	• Habituation, if not addiction


Detrimental Effects of Fructose
Fructose
Glut5
Fructose
Fructokinase
Fructose-1-P
ATP
Pi
AMP deaminase 1
ADP
AMP
IMP
Uric Acid
NO
BP
Inflammation
MKK7
JNK1
Dihydroxyacetone-P
Glyceraldehyde
Xylulose-5-P
Fructose-6-P
PP2A
PFK
Fructose-1,6-bis-P
ChREBP
PKC
pTyr-IRS-1
IRS-1
pSer-IRS-1
Hepatic IR
Hyper-insulinemia
Insulin
Lipid droplet
FFA
ACL ACC FAS
Citrate
Acetyl-CoA
Acyl-CoA
MTP
VLDL
ApoB
Dys-lipidemia
Muscle IR
Citrate
Acetyl-CoA
TCA cycle
O2
ATP
CO2
Pyruvate
Pyruvate
TG

UCSF WATCH Clinic
Lifestyle Intervention

- Get rid of all sugared liquids—only water and milk
- Eat your carbohydrate with fiber
- Wait 20 minutes for second portions
- Buy your screen time minute-for-minute with physical activity

Pts are followed every 3 months

Why is exercise important in obesity?

Because it burns calories?

Because it improves skeletal muscle insulin sensitivity

Because it reduces stress, and resultant cortisol release

Because it makes the TCA cycle run faster, and
detoxifies fructose, improving hepatic insulin sensitivity

Why is fiber important in obesity?

"When G-d made the poison, he packaged it with the antidote."

Fiber:

1. Reduces rate of intestinal carbohydrate absorption, reducing insulin response

2. Increases speed of transit of intestinal contents to ileum, to raise PYY_{3-36}, and induce satiety

3. Inhibits absorption of some free fatty acids to the colon, which are metabolized by colonic bacteria to short-chain fatty acids (SCFA), which suppress insulin

- **the earlier you expose children to sweet, the more they´re gona crace it later.**

Summary

- Fructose (sucrose vs. HFCS) consumption has increased in the past 30 years, coinciding with the obesity epidemic
- A calorie is not a calorie, and fructose is not glucose
- You are NOT what you eat; you are WHAT YOU DO with what you eat
- Hepatic fructose metabolism leads to all the manifestations of the Metabolic Syndrome:
  - hypertension
  - de novo lipogenesis, dyslipidemia, and hepatic steatosis
  - inflammation
  - hepatic insulin resistance
  - obesity
  - CNS leptin resistance, promoting continuous consumption
- Fructose ingestion interferes with obesity intervention
- Fructose is a chronic hepatotoxin (it's "alcohol without the buzz") but FDA can't and won't regulate it