

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ:**В ФОКУСЕ ФРУКТОЗА****Н. Н. Силивончик, М. В. Штонда***Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется избыточным накоплением жира в печени при отсутствии вторичных причин. В обзоре представлены данные о роли фруктозы в накоплении жира в печени и механизмах развития НАЖБП. Получен ряд данных об эффектах фруктозы в виде сахаросодержащих и фруктозосодержащих напитков, имеющих отношение к формированию НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фруктоза, метаболизм

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE:**WITH A FOCUS ON FRUCTOSE****N. Silivontchik, M. Shtonda***Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus*

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by excessive accumulation of fat in the liver in the absence of secondary causes. The review presents data on the role of fructose in the accumulation of fat in the liver and the mechanisms of NAFLD development. A number of data have been obtained on the effects of fructose, in the form of sugar-containing and fructose-containing drinks, related to NAFLD development.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, fructose, metabolism

Автор, ответственный за переписку:

Силивончик Н. Н., д-р мед. наук, проф.; Белорусская медицинская академия последипломного образования;
e-mail: silivonschik_nn@mail.ru

Corresponding author:

Silivontchik N. N., PhD, MD (Medicine), Professor; Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;
e-mail: silivonschik_nn@mail.ru

Для цитирования: Силивончик, Н. Н.

Неалкогольная жировая болезнь печени: в фокусе фруктоза / Н. Н. Силивончик, М. В. Штонда // Гепатология и гастроэнтерология. 2021. Т. 5, № 2. С. 118-123. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-2-118-123>

For citation:

Silivontchik N., Shtonda M. Non-alcoholic fatty liver disease: fructose in focus. *Hepatology and Gastroenterology*. 2021;5(2):118-123. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-2-118-123>

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется избыточным накоплением жира в печени, ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР), определяется при наличии стеатоза более чем в 5% гепатоцитов по результатам гистологического исследования или >5,6% протонной плотности жировой фракции, по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии или количественной оценки соотношения жира и воды (по данным магнитно-резонансной томографии) [1]. НАЖБП в настоящее время заняла важное место в клинической медицине как чрезвычайно частое хроническое заболевание не только в индустриальных, но и в развивающихся странах. НАЖБП тесно связана с глобализированной экономикой и все более однородным социокультурным вестернизированным образом жизни, представляет собой крупную, растущую проблему общественного здравоохранения [1-3]. НАЖБП – мультифакториальное заболевание, результат реализации комплекса генетических факторов, особенностей диеты и стиля жизни, которые формируют фенотип НАЖБП. НАЖБП рассматривается в

контексте других метаболических расстройств, таких как сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение, метаболический синдром (МС) и дислипидемия [1-3].

Основные положения о НАЖБП представлены в обновляемых международных согласительных документах, а также национальных руководствах. Актуально Клиническое руководство (2016), разработанное совместно европейскими ассоциациями по изучению печени (European Association for the Study of Liver; EASL), диабета (European Association for the Study of Diabetes; EASD) и ожирения (European Association for the Study of Obesity; EASO) [1]. В 2020 г. Международная группа экспертов (Eslam M. et al.) выступила с предложением изменить термин «non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD» на более точно отражающий патогенез заболевания – «metabolic dysfunction-associated fatty liver disease – MAFLD» [4]; в российских источниках – «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – МАЖБП».

Исторически считалось, что переизбыток, рациональные питания, богатые жиром и добавленными

ми сахарами, сидячий образ жизни связаны с увеличением массы тела и риском НАЖБП, но последние данные свидетельствуют о том, что рационы с высоким содержанием фруктозы, вероятно, – основной фактор риска НАЖБП, в том числе неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [4, 3-8], что закреплено руководством EASL-EASD-EASO. Фруктоза как парадигматический пример сахара рассматривается с точки зрения 1) углевода как такового и 2) углевода с уникальными метаболическими свойствами (помимо калорийной составляющей), которые могут быть частны к ключевым звеньям МС и НАЖБП [6-9].

Потребление и метаболизм фруктозы.

Первоначально фруктоза благодаря ее низкому гликемическому индексу (ГИ) вследствие лишь частичного превращения в глюкозу в печени и слабой стимуляции секреции инсулина привлекла большой интерес в качестве подсластителя для пациентов с СД [6, 10]. В настоящее время фруктоза в качестве добавленного сахара обсуждается в контексте проблем ожирения, НАЖБП, ИР, сердечно-сосудистых заболеваний, высокого уровня триглицеридов (ТГ), гиперурикемии [11-16].

Увеличение потребления фруктозы наряду с другими добавленными сахарами, в том числе в виде сахаросодержащих и фруктозосодержащих напитков рассматривается как один из факторов увеличения распространенности ожирения и метаболических нарушений, которые способствуют росту заболеваемости НАЖБП [14, 17, 19]. Одно из уникальных свойств фруктозы – неспособность вызвать чувство сытости, которое наблюдается после еды при употреблении глюкозы, ввиду отсутствия ключевых сигналов инсулина, лептина и грелина, что может способствовать увеличению потребления энергии и в конечном счете – росту массы тела и ожирению после хронического потребления высокофруктозной диеты [7, 20].

За последние десятилетия произошло изменение не только количества, но и источников сахаров. В прошлом потребление фруктозы было между 16 и 20 г/сут, обеспечивалось свежими фруктами. Натуральная пища в основном характеризуется небольшим количеством фруктозы, которая всасывается медленно. В современном обществе распространено высокое потребление фруктозы, большая часть которого происходит за счет добавленных сахаров [21]. К настоящему времени во всем мире основной источник фруктозы – сахароза, которая составляет 90% от числа используемых подсластителей [6, 11]. С появлением новых технологий появилась возможность производить кристаллическую фруктозу и кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы (англ. high fructose corn syrup – HFCS; принятая русскоязычная аббревиатура

ГФУ). HFCS (ГФУ) содержит фруктозу и глюкозу в разных пропорциях в зависимости от целевого пищевого продукта: концентрация фруктозы может достигать 90%, но доминируют 42 или 55%. В некоторых странах (США и Япония) HFCS (ГФУ) – важный ее источник [4, 13, 23]. Фруктоза как компонент сахарозы и HFCS (ГФУ) в качестве подсластителя играет важную роль в индустрии пищевых продуктов. Распространенными продуктами, обеспечивающими потребление фруктозы в Европе, признаны безалкогольные сахаросодержащие и фруктозосодержащие напитки, фруктовые соки, фрукты, пирожные и молочные продукты [13]. Дети и подростки, как правило, потребляют наибольшее количество фруктозы на килограмм массы тела [24].

Фруктоза как фактор накопления жира в печени. Считается интуитивно понятным и привычным, что употребление углеводов с высоким ГИ связано с МС и НАЖБП, однако замечено, что НАЖБП отмечается и у лиц, их избегающих [2-3]. В этой связи представляет интерес фруктоза со своим уникальным метаболизмом. Понимание того, как потребление фруктозы может predispose к развитию НАЖБП, основано на различиях путей метаболизма фруктозы и глюкозы [4, 6, 8, 25].

В литературе широко обсуждается влияние фруктозы на липидный состав сыворотки крови, а в контексте проблемы НАЖБП внимание сконцентрировано прежде всего на способности генерировать субстрат для липогенеза De novo: потребление фруктозы влияет на синтез ТГ, увеличивает их концентрацию в сыворотке крови, изменяет конверсию липидов с увеличением количества жира в печени, а также усиливает образование мочевой кислоты (МК) [6, 9, 10, 25]. Исследования у животных и людей показали, что фруктоза по сравнению с глюкозой или крахмалом в изокалорических рационах способна увеличивать количество висцерального жира, циркулирующих ТГ, снижать окисление жирных кислот (ЖК) и чувствительность к инсулину. Экспериментальные и наблюдательные исследования выявили четкую ассоциацию хронического чрезмерного потребления фруктозы и накопления жира у взрослых, подростков и детей [9, 21]. В руководстве EASL-EASD-EASO (2016) приводятся данные о зарегистрированной в общей популяции связи потребления фруктозы и НАЖБП.

The French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES) предложила установить максимальный предел потребления общего количества сахаров, содержащих фруктозу (сахарозу, сиропы глюкозы-фруктозы, мед или другие сиропы, а также натуральные концентраты и т. д.) в размере 100 г/день. Показано, что наименьшее количество фруктозы, которое ассоциируется с влиянием на уровень

ТГ, составляет 50 г/сут, с ИР – 80 г/сут, с внутрипечёночным отложением жира – >150 г/сут, с повышением уровня МК – >200 г/сутки [26].

Другие механизмы участия фруктозы в развитии НАЖБП. Около 70-80% фруктозы, присутствующей в крови портальной системы, поглощается печенью при первом прохождении. Фруктоза поступает в клетки печени, в отличие от глюкозы, без внутреннего контроля и быстро преобразуется в фруктозо-1-фосфат с потреблением АТФ. При наличии большого количества фруктозы это влечет за собой снижение энергетического уровня клетки и является дополнительным повреждающим фактором [9, 21]. По мнению P. V. Lujan et al. (2021), метаболиты фруктозы сопоставимы с метаболитами алкоголя и приводят к идентичным токсичным клеточным реакциям и повреждению гепатоцитов, а потребление фруктозы – основная причина НАЖБП с дозозависимым эффектом и картиной повреждения печени, аналогичной таковой при употреблении алкоголя [7].

В последнее время механизмы формирования НАЖБП при употреблении фруктозы связывают с особенностями печёночного метаболизма фруктозы посредством изоформы фруктокиназы – фруктокиназы С (принятая англоязычная аббревиатура КНК-С). Фруктокиназа – это один из ключевых ферментов метаболизма фруктозы в печени и кишечнике, имеющих два варианта – А и С. Фруктокиназа С отличается наибольшим сродством к фруктозе и наиболее высоким эффектом в ее фосфорилировании, что делает ее первостепенно важной для фруктолиза [27]. Эффекты КНК-С осуществляются через истощение внутриклеточного АТФ с последующей индукцией окислительного стресса и митохондриальной дисфункции, которые играют ключевую роль, опосредуя эффекты фруктозы в накоплении жира [5, 18].

Еще один потенциальный механизм, с помощью которого фруктокиназа может участвовать в формировании НАЖБП, реализуется через кишечник. Хотя КНК-С – основной фермент в печени, она также высокоактивна в тонкой кишке. Обнаружено, что метаболизм фруктозы в кишечнике приводит к нарушению плотных контактов эпителия с возможным увеличением проницаемости кишечника [6].

Одна из признанных теорий формирования НАЖБП и НАСГ основана на роли кишечной микробиоты. В контексте этой теории рассматривается фруктоза: при чрезмерном потреблении происходит ее бактериальная ферментация с изменением кишечной микробиоты, опять же – с повышением кишечной проницаемости за счет потери плотных контактов и к транслокации эндотоксинов, цитокинов и липополисахаридов (LPS) с попаданием в портальную вену и в печень в качестве важных триггеров формирования НАЖБП

[6, 28]. Так, было показано измененное соотношение Firmicutes/Bacteroides у лиц с ожирением, тем не менее, единая точка зрения о том, какие виды бактерий более пагубные, отсутствует.

Фруктоза как фактор более тяжелого течения НАЖБП. Показано, что чрезмерное употребление фруктозы ассоциируется с более высокой стадией фиброза при НАЖБП у взрослых [29, 31] и с более тяжелым фенотипом НАЖБП у детей [30]. Вместе с тем ассоциация может быть неточной из-за сопутствующего избыточного потребления калорий или нездорового образа жизни (например сидячего поведения), которые более распространены при НАЖБП [31].

Роль фруктозы в развитии НАЖБП в отдельных популяционных группах. Хотя НАЖБП чаще отмечается у лиц старшего возраста, с развитием эпидемии ожирения отмечается быстрый рост НАЖБП в юной популяции [7, 23, 32]. Эксперты свидетельствуют, что НАЖБП – наиболее частая причина болезней печени у детей и подростков в США и, возможно, в остальных индустриальных странах [32]. У детей при обсуждении проблемы НАЖБП рассматривают роль фруктозы. Из-за описанных ее негативных эффектов A. Ribeiro et al. (2019) предполагают, что при чрезмерном потреблении фруктозу можно сравнить с алкоголем у взрослых и использовали термины «фруктоголизм» как потребление фруктозы, которое может оказать психологический и физический ущерб, и «фруктоголическая болезнь печени». Этим авторы подчеркивают важность проблемы потребления фруктозы в детском возрасте и необходимости активной реакции на нее [33]. Показан положительный эффект краткосрочного (10 дней) ограничения фруктозы с изокалорийной заменой на сложные углеводы (на 2/3 диеты) у тучных подростков, чьи привычные рационы были с высоким содержанием сахара: на фоне улучшения ряда лабораторных показателей отмечено снижение печёночного липогенеза De novo и жира в печени [9].

Большинство пациентов с НАЖБП имеют избыточный вес или ожирение, но заболевание может развиваться и у лиц с нормальной массой тела, такая форма получила название «lean NAFLD» [4] (в российских литературных источниках используется термин «НАЖБП худых»). Развитие такой НАЖБП ассоциируют с потреблением фруктозы, а пациенты могут иметь тяжелые гистологические изменения печени с риском прогрессирования и худшим прогнозом по сравнению с избыточным весом или ожирением [2, 34]. В проспективном обсервационном исследовании пациенты с НАЖБП, не страдающие СД или избыточным весом, сообщали о чрезмерном потреблении сахаросодержащих напитков, а среди всех факторов риска их потребление было единственной независимой переменной,

связанной с НАЖБП [35]. В другом исследовании, в котором были проанализированы пациенты с НАЖБП, не имеющие других факторов риска МС, сообщалось о трехкратном превышении ими потребления сахаросодержащих напитков по сравнению со здоровыми (отношение шансов равно 2) [36]. В дополнение к расстройствам печёночного метаболизма были описаны привыкание к фруктозе и, возможно, зависимость, аналогичная воздействию этанола на людей [37].

На основе полученных доказательств потенциальных механизмов развития и прогрессирования НАЖБП сформулирована «гипотеза фруктозы», а добавленная фруктоза стала рассматриваться как принципиальный драйвер НАЖБП [2, 38].

Факторы, модифицирующие эффекты фруктозы при НАЖБП [6]. Фактором, который усиливает эффект фруктозы, выступает рацион питания с высоким содержанием жира, с высоким ГИ (индукция эндогенной продукции фруктозы), алкоголь, генетические факторы. В качестве протективных факторов считают фрукты благодаря содержащимся в них флавоноидам, эпикатехину, витамину С и другим антиоксидантам, омега-3 полиненасыщенным ЖК. Примечательно, что источники фруктозы (фрукты или сладкие напитки) могут иметь разное влияние на развитие стеатоза печени. По данным P. V. Lujan et al. (2021), поступление фруктозы из безалкогольных напитков – фактор риска развития НАЖБП, в то время как при потреблении фруктов этого не происходит. Это можно объяснить менее высоким содержанием фруктозы во фруктах и тем, что они содержат полезные фитохимические вещества, микроэлементы и пищевые волокна, которые обеспечивают длительную сытость и здоровую кишечную микробиоту [7].

Перспективы лечения и профилактики НАЖБП с учетом роли фруктозы. Диета рассматривается в качестве мощного инструмента в профилактике и лечении НАЖБП [19, 26, 32, 39]. Укрепилась точка зрения по поводу необходимости и пользы ограничения потребления фруктозы, которая закреплена Клиническим руководством EASL-EASD-EASO (2016) [1]:

- Рекомендации по питанию должны учитывать ограничение энергии и исключение компонентов, способствующих развитию НАЖБП (обработанные пищевые продукты, а также продукты питания и напитки с высоким содержанием добавленной фруктозы (В1).

- Фармакологические методы лечения НАЖБП до сих пор не одобрены, но существует категория лекарственных средств, которые потенциально могут быть эффективными в лечении НАЖБП, индуцированной фруктозой.

Ингибиторы фруктокиназы С (КНК). В качестве одной из целевых областей терапевти-

ческой стратегии признаны ингибиторы КНК-С. В качестве доказательства возможной их терапевтической эффективности стали экспериментальные данные: показано, что потеря функции КНК-С защищает от эндогенной фруктозы, которая образуется из глюкозы при ее высоких концентрациях [6]. В обзоре Federico A. et al. (2021) приводится ряд субстанций – высокоаффинных ингибиторов КНК-С, а также других целевых средств в отношении отдельных звеньев метаболизма фруктозы, которые показали положительные эффекты *in vitro* и на моделях НАЖБП [2].

Пребиотики и пробиотики. Применение пребиотиков и пробиотиков – давняя идея, имеющая своей целью воздействие на микробиоту и/или барьерную функцию кишечника, основанная на одной из главных теорий патогенеза НАЖБП, связанной с участием кишечника.

Натуральные продукты и растительные экстракты. По данным A. Federico et al. [2] со ссылкой на Q. Chen et al. (2017) [40], растущий интерес вызывают натуральные продукты и растительные экстракты (например, куркумин, ресвератрол и эпикатехин), которые могут быть эффективными в лечении НАЖБП, индуцированной фруктозой. Показано, что изолированный от *Silybum marianum* силимарин и *Symplocos cochinchinensis* уменьшают экспрессию мощных ключевых факторов (SREBP1c and ChREBP), являющихся индукторами активации генов синтеза ЖК (FAS) и acetyl coA carboxylase (ACC), а в итоге – печёночного липогенеза.

Существующие вопросы в отношении роли фруктозы при НАЖБП. Хотя с позиции полученных доказательств роль фруктозы в качестве фактора риска НАЖБП представляется весьма вероятной, особенно в высококалорийных рационах, существуют не подтверждающие и противоположные данные [16, 39, 41, 42]. Высокое потребление фруктозы, которое сопровождается избыточным потреблением энергии, а не фруктоза как таковая, связано с повышением уровня глюкозы и ТГ в крови и значительно способствует печёночному стеатозу. Это создает дисбаланс между печёночными липидным «импортом» и «экспортом» с внутripечёночным накоплением жиров, а их отложение может генерировать токсичные метаболиты [18]. При изокалорийном питании не продемонстрировано никакого влияния фруктозы на жир в печени. Поэтому исследователи считают, что потребление сахара следует снизить, особенно в высококалорийных рационах, но в изокалорийных или гипокалорийных рационах пагубное воздействие углеводов остается спорным [6, 7, 16, 23]. Кроме того, не ясно, существует ли порог безопасности для потребления сладких продуктов питания в профилактике НАЖБП.

Выводы

Получен ряд данных об эффектах фруктозы, особенно больших доз, в виде сахаросодержащих и фруктозосодержащих напитков, имеющих отношение к формированию НАЖБП, что при известных высоких уровнях ее потребления требует образовательных мероприятий по регулированию/сокращению потребления добавленных

сахаров среди населения, особенно среди детей и подростков. Дальнейшее изучение проблемы позволит получить более полное понимание того, каким образом избыточное потребление фруктозы может вызвать НАЖБП, определить дозы фруктозы, которые влияют на здоровье, а также группы населения, которые имеют риск неблагоприятных последствий для здоровья, связанных с высоким потреблением фруктозы.

References

- Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratzliff V, Tilg H, Roden M, Gastaldello A, Yki-Jarvinen H, Schick F, Vettor R, Fruhbeck G, Mathus-Vliegen L. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016;64(6):1388-1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
- Federico A, Rosato V, Masarone M, Torre P, Dallio M, Romeo M, Persico M. The role of fructose in non-alcoholic steatohepatitis: Old relationship and new insights. *Nutrients.* 2021;13(4):1314. doi: 10.3390/nu13041314.
- Roeb E, Weiskirchen R. Fructose and non-alcoholic steatohepatitis. *Front. Pharmacol.* 2021;12:634344. doi: 10.3389/fphar.2021.634344.
- Eslam M, Newsome PN, Anstee QM, Targher G, Gomez MR, Zelber-Sagi S, Wong VW-S, Dufour J-F, Schattenberg J, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan J-G, Gronbaek H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng M-H, Fouad Y, Chan W-K, Mendez-Sanchez N, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J. Hepatol.* 2020;73:202-209. doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- Jegatheesan P, De Bandt J-P. Fructose and NAFLD: The multifaceted aspects of fructose metabolism. *Nutrients.* 2017;9(3):230. doi: 10.3390/nu9030230.
- Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, Nakagawa T, Kuwabara M, Sato Y, Kang DH, Tolan DR, Sanchez-Lozada LG, Rosen HR, Lanasa MA, Diehl AM, Johnson RJ. Fructose and sugar: A major mediator of nonalcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2018;68(5):1063-1075. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019.
- Lujan PV, Esmel EV, Meseguer ES. Overview of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the role of sugary food consumption and other dietary components in its development. *Nutrients.* 2021;13(5):1442. doi: 10.3390/nu13051442587.
- Shi Y-N, Liu Y-J, Xie Z, Zhang WJ. Fructose and metabolic diseases: too much to be good. *Chin. Med. J.* 2021;134(11):1276-1285. doi: 10.1097/CM9.0000000000001545.
- Mortera RR, Bains Y, Gugliucci A. Fructose at the crossroads of the metabolic syndrome and obesity epidemics. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2019;24:186-211. doi: 10.2741/4713.
- Rippe JM, Angelopoulos TJ. Sugars, obesity, and cardiovascular disease: results from recent randomized control trials. *Eur. J. Nutr.* 2016;55(Suppl 2):45-53. doi: 10.1007/s00394-016-1257-2.
- Hengist A, Koumanov F, Gonzalez JT. Fructose and metabolic health: governed by hepatic glycogen status? *J. Physiol.* 2019;597(14):3573-3585. doi: 10.1113/JP277767.
- Kolderup A, Svihus B. Fructose metabolism and relation to atherosclerosis, type 2 diabetes, and obesity. *J. Nutr. Met.* 2015;2015:823081. doi: 10.1155/2015/823081.
- Gonzalez JT. Fructose and metabolic health: governed by hepatic glycogen status? *J. Physiol.* 2019;597(14):3573-3585. doi: 10.1113/JP277767.
- Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MF. Fructose metabolism and metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2018;128(2):545-555. doi: 10.1172/JCI96702.
- Stricker S, Rudloff S, Geier A, Steveling A, Roeb E, Zimmerer K-P. Fructose consumption - free sugars and their health effects. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2021;118(5):71-78. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0010.
- Tappy L. Fructose-containing caloric sweeteners as a cause of obesity and metabolic disorders. *J. Exp. Biol.* 2018;221(Suppl 1):jeb164202. doi: 10.1242/jeb.164202.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NME, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwar P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond Engl.* 2014;384(994):766-781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
- Mai BH, Yan L-J. The negative and detrimental effects of high fructose on the liver, with special reference to metabolic disorders. *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* 2019;12:821-826. doi: 10.2147/DMSO.S198968.
- Stenson S, Shojaaee-Moradie F, Whyte MB, Jackson KG, Lovegrove JA, Fielding BA, Umpleb AM. The effect of fructose feeding on intestinal triacylglycerol production and de novo fatty acid synthesis in humans. *Nutrients.* 2020;12(6):1781. doi: 10.3390/nu12061781.
- Douard V, Ferraris R. Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008;295(2):E227-E237. doi: 10.1152/ajpendo.90245.2008.
- Hernández-Díazcouder A, Romero-Nava R, Carbó R, Sánchez-Lozada LG, Sánchez-Muñoz F. High fructose intake and adipogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(11):2787. doi: 10.3390/ijms20112787.
- Caravaggio F, Borlido C, Hahn M, Feng Z, Fervaha G, Gerretsen P, Nakajima S, Plitman E, Chung JK, Iwata Y, Wilson A, Remington G, Graff-Guerrero A. Reduced insulin sensitivity is related to less endogenous dopamine at D2/3 receptors in the ventral striatum of healthy non abuse humans. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2015;18(7):1-10. doi: 10.1093/ijnp/pyv014.
- Perrar I, Buyken AE, Penczynski KJ, Remer T, Kuhnle GG, Herder C, Roden M, Della Corte K, Nöthlings U, Alexy U. Relevance of fructose intake in adolescence for fatty liver indices in young adulthood. *Eur. J. Nutr.* 2021;60(6):3029-3041. doi: 10.1007/s00394-020-02463-2.
- Ferraris RP, Choe J-Y, Patel CR. Intestinal absorption of fructose. *Annu Rev. Nutr.* 2018;38:41-67. doi: 10.1146/annurev-nutr-082117-051707.
- Geidl-Flueck B, Hochuli M, Németh A, Eberl A, Derron N, Köfeler HC, Tappy L, Berneis K, Spinaz GA, Gerber PA. Fructose- and sucrose- but not glucose-sweetened beverages promote hepatic de novo lipogenesis: A randomized controlled trial. *J. Hepatol.* 2021;75(1):46-54. doi: 10.1016/j.jhep.2021.02.027.
- Tappy L, Morio B, Azzout-Marniche D, Champ M, Gerber M, Houdart S, Mas E, Rizkalla S, Slama G, Mariotti F, Margaritis I. French recommendations for sugar intake in adults: A novel approach chosen by ANSES. *Nutrients.* 2018;10(8):989. doi: 10.3390/nu10080989.
- Ishimoto T, Lanasa MA, Le MT, Garcia GE, Diggle CP, MacLean PS, Jackman MR, Asipu A, Roncal-Jimenez CA, Kosugi T, Rivarda CJ, Maruyama S, Rodriguez-Iturbe B, Sánchez-Lozada LG, Bonthron DT, Sauting YY, Johnsona RJ. Opposing effects of fructokinase C and A isoforms on fructose-induced metabolic syndrome in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012;109(11):4320-4325. doi: 10.1073/pnas.1119908109.

28. Campo L, Eiseler S, Pyrsopoulos A, Pyrsopoulos N. Fatty liver disease and gut microbiota: A comprehensive update dietary fructose intake has also been associated with NAFLD. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2019;7(1):56-60. doi: 10.14218/JCTH.2018.00008.
29. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy CD, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, Diehl AM. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(6):1961-1971. doi: 10.1002/hep.23535.
30. Mosca A, Nobili V, De Vito R, Crudele A, Scorletti E, Villani A, Alisi A, Byrne CD. Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents. *J. Hepatol.* 2017;66:1031-1036. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.025.
31. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Sievenpiper JL, de Souza RE, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, Ha V, Di Buono M, Jenkins AL, Leiter LA, Wolever TMS, Don-Wauchope AC, Beyene J, Kendall CWC, Jenkins DJA. 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. doi: 10.1038/ejcn.2014.8.
32. DiStefano JK, Shaibi GQ. The relationship between excessive dietary fructose consumption and pediatric fatty liver disease. *Pediatr. Obes.* 2021;16(6):e12759. doi:10.1111/ijpo.12759.
33. Ribeiro A, Igual-Perez M-J, Silva ES, Sokal EM. Childhood fructoholism and fructoholic liver disease. *Hepatology Communications.* 2019;3(1):44-51. doi: 10.1002/hep4.1291.
34. Chen F, Esmaili S, Rogers GB, Bugianesi E, Petta S, Marchesini G, Bayoumi A, Metwally M, Azardaryany MK, Coulter S, Choo JM, Younes R, Rosso C, Liddle C, Adams LA, Craxi A, George J, Eslam M. Lean NAFLD: A distinct entity shaped by differential metabolic adaptation. *Hepatology.* 2020;71(4):1213-1227. doi: 10.1002/hep.30908.
35. Assy N, Nasser G, Kamayse I, Nseir W, Beniashvili Z, Djibre A, Grosovski M. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can. J. Gastroenterol.* 2008;22(10):811-816. doi: 10.1155/2008/810961.
36. Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J. Hepatol.* 2009;51(5):918-924. doi: 10.1016/j.jhep.2009.05.033.
37. Maersk M, Belza A, Stødtkilde-Jørgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, Pedersen SB, Astrup A, Richelsen B. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: A 6-mo randomized intervention study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;95(2):283-289. doi: 10.3945/ajcn.111.022533.
38. DiNicolantonio JJ, Subramanian AM, O'Keefe JO. Added fructose as a principal driver of non-alcoholic fatty liver disease: a public health crisis. *Open Heart.* 2017;4(2):e000631. doi: 10.1136/openhrt-2017-000631.
39. Simons N, Veeraiah P, Simons PIHG, Schaper NC, Kooi ME, Schrauwen-Hinderling VB, Feskens EJM, van der Ploeg Liesbeth EMC, van den Eynde MDG, Schalkwijk CG, Stehouwer CDA, Brouwers MCGJ. Effects of fructose restriction on liver steatosis (FRUITLESS); a double-blind randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021;113(2):391-400. doi: 10.1093/ajcn/nqaa332.
40. Chen Q, Wang T, Li J, Wang S, Qiu F, Yu H, Zhang Y, Wang T. Effects of natural products on fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients.* 2017;9(2):96. doi: 10.3390/nu9020096.
41. Azevedo VZ, Dall'Alba V. Fructose intake is not associated to the risk of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Clin. Nutr.* 2021;40(6):4275-4283. doi: 10.1016/j.clnu.2021.01.022.
42. Schmidt NH, Svendsen P, Albarrán-Juárez J, Moestrup SK, Bentzon JB. High-fructose feeding does not induce steatosis or non-alcoholic fatty liver disease in pigs. *Sci. Rep.* 2021;11(1):2807. doi: 10.1038/s41598-021-82208-1.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторе:

Силивончик Наталья Николаевна, д-р мед. наук, проф.; Белорусская медицинская академия последипломного образования; e-mail: silivonschik_nn@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6167-9737

Штонда Марина Викторовна, канд. мед. наук, доц.; Белорусская медицинская академия последипломного образования

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Silivontchik Natalya, PhD, MD (Medicine), Professor; Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; e-mail: silivonschik_nn@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6167-9737

Shtonda Marina, PhD (Biology), Associate Professor; Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

Поступила: 10.09.2021

Принята к печати: 08.10.2021

Received: 10.09.2021

Accepted: 08.10.2021