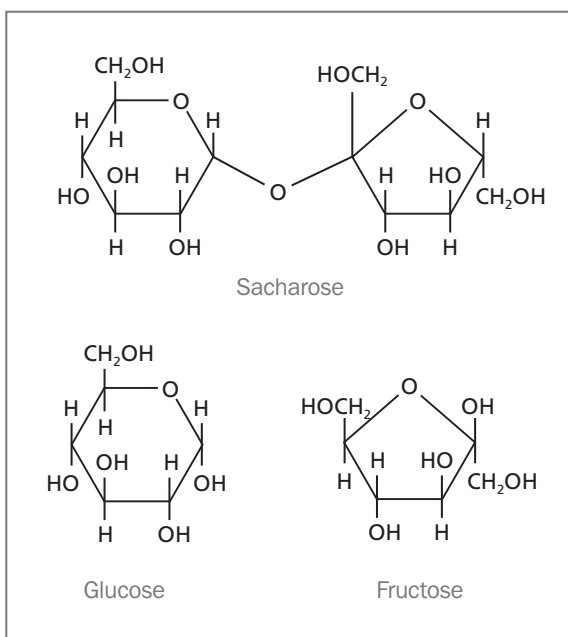




Position Paper fructose

Fructose is een monosacharide die van nature voorkomt in honing, fruit, vruchtensap en in mindere mate in groente. Tafelsuiker (sacharose) bestaat voor 50% uit fructose en voor 50% uit glucose. Regelmatig staan er in de media negatieve berichten over de gezondheidseffecten van fructose. De consumptie van fructose zou het risico op obesitas, diabetes, hoge bloeddruk en leververvetting verhogen. Negatieve gezondheidseffecten kunnen optreden bij een frequente zeer hoge inname van fructose. Onderzoek laat echter zien dat een beperkte fructose consumptie als onderdeel van een gebalanceerde dagelijkse voeding mogelijk gunstige gevolgen heeft voor de gezondheid. Veel van de negatieve effecten die fructose toebedacht worden zijn gebaseerd op misinterpretaties van onderzoeksgegevens waarbij vooral de extreem hoge doseringen van puur fructose en de generalisering van gegevens uit dierexperimenteel onderzoek naar de menselijke situatie een belangrijke rol spelen^{1,2}.

Op basis van resultaten van wetenschappelijke onderzoeken geeft Kenniscentrum suiker & voeding in deze position paper haar standpunt omtrent de rol van fructose in onze voeding en op onze gezondheid.



Figuur 1. De structuurformules van glucose, fructose en sacharose.

Wat is fructose?

Fructose is een monosacharide en behoort net als alle suikers tot de koolhydraten. Andere namen van fructose zijn vruchtensuiker, fruitsuiker of laevulose. Sacharose (riet- en bietsuiker) is een disacharide bestaande uit fructose gebonden aan glucose. Glucose en fructose zijn isomeren, wat betekent dat ze een identieke chemische samenstelling hebben ($C_6H_{12}O_6$). Net als alle andere koolhydraten levert fructose vier kilocalorieën per gram. Glucose en fructose verschillen echter wel in structuurformules (figuur 1) en hebben daarom verschillende eigenschappen.

Zoetkracht fructose

Eén van de eigenschappen waarin fructose zich onderscheidt van andere mono- en disachariden is de zoetkracht. Omdat zoetkracht niet kan worden gemeten met een instrument, wordt 'relatieve zoetkracht' gebruikt, waarbij sacharose (tafelsuiker) de referentie is met een waarde van 1. Glucose heeft een relatieve zoetkracht van 0,6 en is dus minder zoet dan sacharose. Fructose daarentegen heeft, afhankelijk van concentratie en temperatuur, een relatieve zoetkracht van 1,2-1,8 en is dus zoeter dan sacharose en zelfs meer dan twee keer zo zoet als glucose⁵.

Toepassingen fructose

De voedingsmiddelenindustrie gebruikt naast suiker ook glucose-fructose siroop (GFS) bij de productie van levensmiddelen en frisdranken. GFS is een vloeibare zoetstof bestaande uit verschillende suikers, voornamelijk glucose en fructose, in verschillende verhoudingen, met een fructosegehalte variërend van 5 tot 50%. Wanneer het fructosegehalte groter is dan 50%, spreekt men van fructose-glucose siroop (FGS). GFS en FGS worden meestal gemaakt uit graan- of maïszetmeel. In eerste instantie wordt glucosestroop gemaakt door zetmeel te hydrolyseren (zetmelen zijn glucosepolymeren), waardoor vrije glucosemoleculen ontstaan. Vervolgens wordt een deel van deze moleculen enzymatisch omgezet in fructose – een proces dat isomerisatie heet – totdat de gewenste glucose-fructose verhouding is bereikt. In Europa spreekt men ook wel van isoglucose – afgeleid van het isomerisatieproces – wanneer GFS en FGS uit meer dan 10% fructose bestaan⁶. In de Verenigde Staten en

Canada wordt vooral High Fructose Corn Syrup (HFCS) gebruikt. HFCS is ook een suikersiroop gemaakt uit maïs en bevat meestal, anders dan de naam doet vermoeden, 42 of 55% vrij fructose. Voedingskundig gezien is HFCS niet veel anders dan sacharose.

Waar zit fructose in?

Fructose komt, net als glucose en sacharose, van nature voor in honing en diverse soorten groente en fruit. In tabel 1 wordt per voedingsmiddel aangegeven hoeveel fructose, glucose en sacharose er van nature in voorkomt.

Tabel 1. Aantal gram fructose, glucose en sacharose per 100 gram onbewerkt/rauw product^{3,4}. *Onder invloed van toegevoegd voedingszuur in frisdrank kan in de loop van de tijd een deel van de sacharose gesplitst worden in vrij fructose en vrij glucose.

	Vrij fructose	Vrij glucose	Sacharose
Appel (met schil)	5,6	1,4	3,3
Appelsap	6,2	2,4	1,3
Banaan	5,0	5,2	5,3
Frisdrank (regulair, gemiddeld)	*	*	10,1*
Honing	38,8	33,9	2,4
Nectarine (met schil)	1	0,9	3,9
Paprika	2,1	1,7	0
Peer (met schil)	7,2	1,5	0,8
Sinaasappel	2,2	2,1	3,4
Sinaasappel (vers)	2,3	2,1	4,5
Tomaat	1,6	1,3	0
Ui	1,6	1,8	1,7
Wortelen	1,9	1,6	0,7

Hoeveel fructose eten Nederlanders?

In opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) worden sinds 1987 periodiek gegevens verzameld over de voedselconsumptie en de voedingsstatus van de Nederlandse bevolking.

Fructose-glucose stroop vs. suiker

In Nederland en de rest van Europa wordt vooral suiker gewonnen uit suikerbiet en aan producten toegevoegd om te zoeten. Deze suiker (sacharose) bestaat voor 50% uit glucose en 50% uit fructose. In de Verenigde Staten en Canada wordt vooral glucose-fructosestroop, beter bekend als High Fructose Corn Syrup (HFCS) gebruikt. HFCS is een suikersiroop gemaakt uit maïs en bevat, anders dan de naam doet vermoeden, 42 of 55% vrij fructose en respectievelijk 58 of 45% vrij glucose. Voedingskundig gezien is HFCS niet veel anders dan gewone suiker.

Ze staan bekend als de Nederlandse Voedselconsumptiepeilingen (VCP's). Uit de meest recente Voedselconsumptiepeiling 2007-2010 – er deden ruim 3800 mensen mee in de leeftijd van 7-69 jaar – kan worden afgeleid hoeveel koolhydraten en totaal suikers Nederlanders eten, maar niet hoeveel van de individuele suikers⁷. Wageningen University heeft dankzij de ontwikkeling van een nieuwe suikerstabel (niet gepubliceerde data) nu wel kunnen analyseren hoeveel van de individuele suikers Nederlanders eten⁸. De totale fructose-inname is gedefinieerd als vrij fructose plus 50% van de hoeveelheid sacharose. De fructose-inname van verschillende leeftijdsgroepen in Nederland is weergegeven in tabel 2.

Uit de inname-gegevens blijkt dat de mediane inname (de inname waar 50% van de populatie onder en 50% boven zit) in Nederland 46 gram fructose per dag bedraagt, gemiddeld 9% van de energie-inname levert en 19% van de koolhydraatinname. De fructose-inname is hoger bij kinderen dan bij volwassenen. Van de ingenomen fructose krijgen we ongeveer 70% binnen via sacharose en ongeveer 30% als vrij fructose⁸.

Bijdrage van voedingsmiddelen aan fructose-inname
Frisdrank (30%), sappen (9%), fruit (9%) en cake/koek (9%) vormen met zuivelproducten (10%) de vijf grootste bronnen van fructose bij jongens. Bij mannen zijn de belangrijkste bronnen frisdrank (20%), suiker/honing/jam (14%), en fruit (13%). Bij meisjes zijn dit frisdrank (26%), fruit (11%) en sappen (11%). Bij vrouwen vormt fruit (19%) de grootste bron, gevolgd door frisdrank (14%) en sappen (13%)⁸.

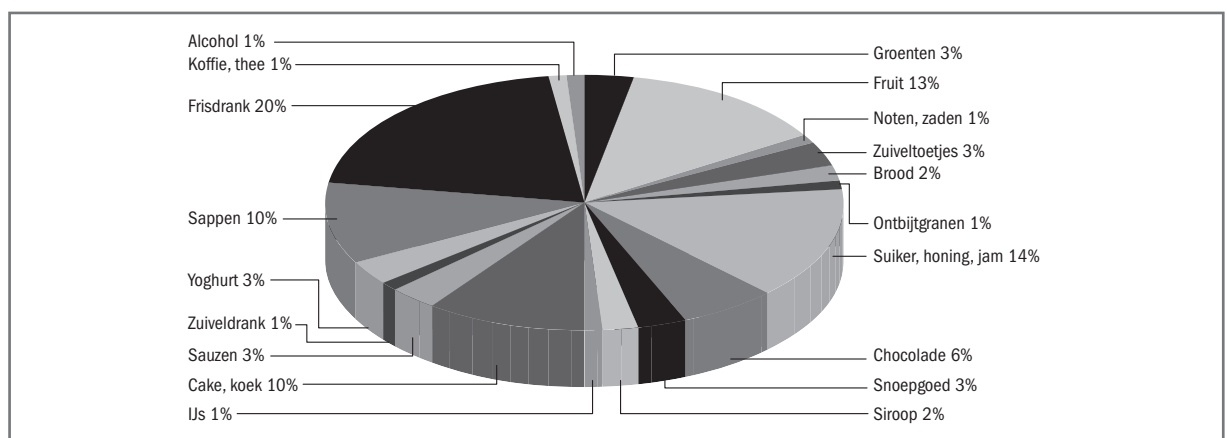
De verschillende bronnen van fructose van volwassen vrouwen en mannen worden in figuur 2.1 en 2.2 weergegeven.

Voor meer informatie over de inname van suikers door de Nederlandse bevolking, zie onze factsheets 'Consumptie van suikers in Nederland – Totaal suikers'⁹ en 'Consumptie van suikers in Nederland – Toegevoegde suikers'¹⁰.

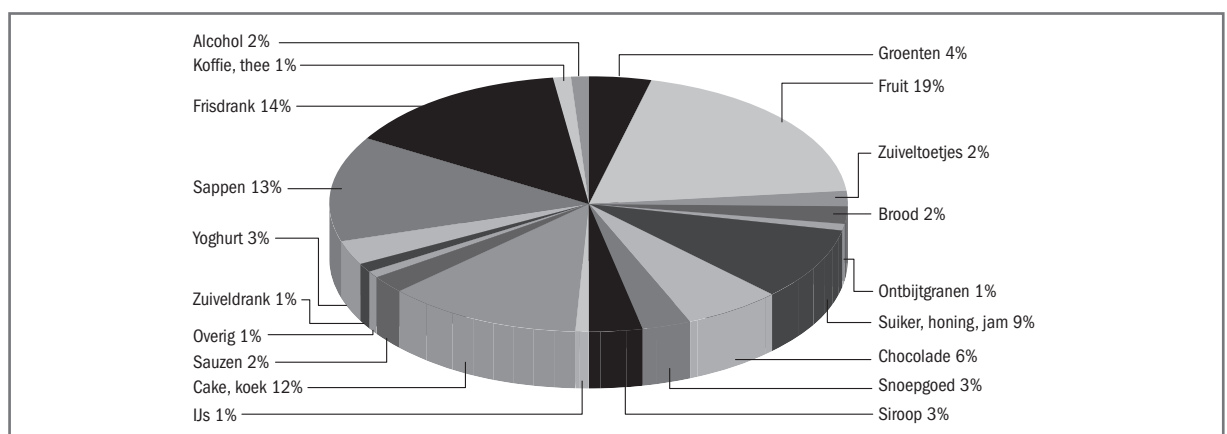
Tabel 2. Mediane inname van totaal fructose (gram per dag) en gemiddelde \pm SD^a.

Innamegegevens van fructose onder Nederlanders							
	N	Mediaan	P25	P75	En%	%koolhydraten	Kcal
Gehele bevolking	3817	46	35	60	9 \pm 3	19 \pm 5	195 \pm 79
Mannen							
7-8 jaar	153	58	46	68	11 \pm 2	22 \pm 2	232 \pm 37
9-13 jaar	351	58	50	71	11 \pm 2	21 \pm 2	243 \pm 45
14-18 jaar	352	61	49	75	10 \pm 2	19 \pm 3	250 \pm 55
19-50 jaar	703	50	37	66	8 \pm 3	18 \pm 6	211 \pm 109
50-69 jaar	351	43	30	54	7 \pm 3	17 \pm 5	174 \pm 85
Vrouwen							
7-8 jaar	151	56	47	63	11 \pm 1	22 \pm 2	222 \pm 33
9-13 jaar	352	56	47	68	11 \pm 2	21 \pm 2	228 \pm 38
14-18 jaar	354	52	42	62	10 \pm 2	20 \pm 3	210 \pm 43
19-50 jaar	698	44	32	55	9 \pm 3	19 \pm 5	182 \pm 86
50-69 jaar	352	38	30	48	8 \pm 3	19 \pm 5	160 \pm 70

Figuur 2.1. Bijdrage van voedselgroepen aan inname van totaal fructose – mannen 19-69 jaar^a.



Figuur 2.2. Bijdrage van voedselgroepen aan inname van totaal fructose – vrouwen 19-69 jaar^a.



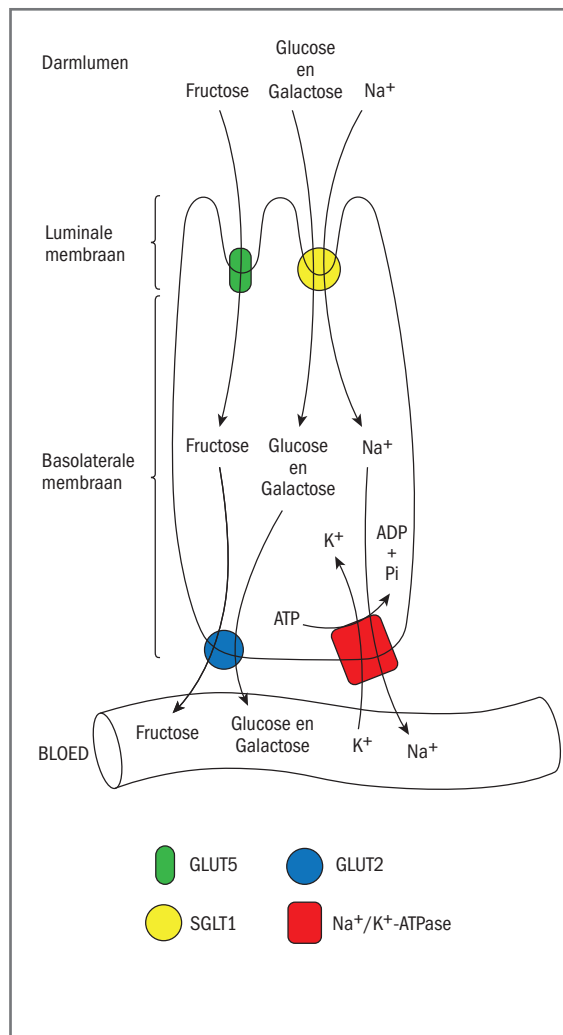
Fructose: vertering, absorptie en stofwisseling

De vertering van zetmeel begint in de mond onder invloed van het enzym amylase en zet zich voort in de dunne darm, waar alle koolhydraten uiteindelijk worden opgenomen als vrije monosachariden (glucose, fructose en galactose). Sacharose wordt gesplitst in glucose en fructose door het verteringsenzym sacharase (ook wel invertase genoemd), dat zich op de darmwand bevindt. Glucose wordt vervolgens samen met de absorptie van twee natriumionen via het transport eiwit sodium-glucose-linked transporter 1 (SGLT1) opgenomen in de enterocyt (darmcel). Zonder natrium kan glucose zich niet aan SGLT1 binden en niet geabsorbeerd worden¹¹. De Na^+ - K^+ -ATPasepomp behoudt een natriumgradiënt in de cel door ten koste van één ATP twee kaliumionen de cel in en drie natriumionen de cel uit te transporteren¹⁴. Galactose (afkomstig uit verteerd lactose) wordt op precies dezelfde manier opgenomen in de enterocyt als glucose. Het opnemen van glucose en galactose gaat dus door middel van actief transport en kost energie. Fructose daarentegen komt via een specifiek transporteiwit, glucose transporter 5 (GLUT5), de cel binnen en wordt bij hoge concentratie ook paracellulair (transport langs het verbindingsooppervlak tussen de afzonderlijke cellen) opgenomen. Deze processen kosten geen energie en zijn onafhankelijk van natriumabsorptie. Ongeveer 25% van de fructose wordt in de darmcellen omgezet in melkzuur (lactaat)¹⁵. Zowel glucose, galactose als fructosemoleculen die in de darmcel zijn opgenomen worden aan de bloedbaan afgegeven om vervolgens naar de lever te gaan. Fructose wordt snel en efficiënt door de lever uit het bloed gehaald. Onder normale omstandigheden wordt fructose in de hepatocyten (levercellen) omgezet in glucose (50%), terwijl het melkzuur dat gevormd is in de darmwand en een deel van het glucose wordt omgezet in leverglycogeen (>15%). Slechts een zeer klein deel (ongeveer 1%) wordt omgezet in vetzuren in een proces dat de novo lipogenese heet^{15,16}.

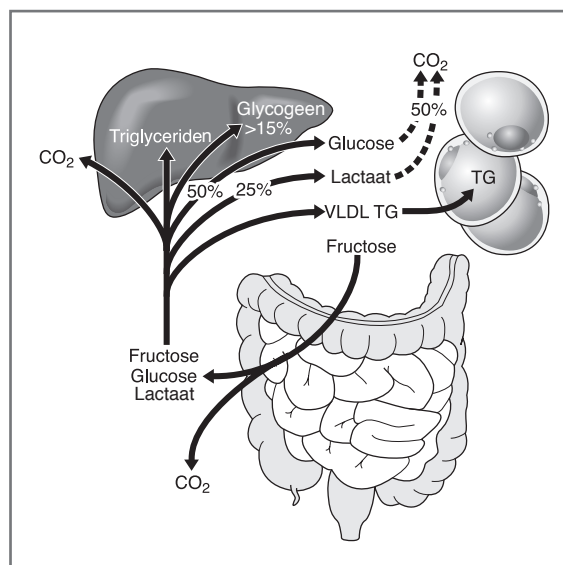
Fructose en gezondheid

Er is de afgelopen jaren veel onderzoek gedaan naar de gezondheidseffecten van fructose. Veel van de negatieve effecten die fructose toebedacht worden zijn gebaseerd op misinterpretaties van onderzoeksgegevens waarbij vooral de extreem hoge doseringen van puur fructose en de generalisering van gegevens uit dierexperimenteel onderzoek naar de menselijke situatie een belangrijke rol spelen.

Figuur 3. Schematische voorstelling van de fructose, glucose en galactose opname in de dunne darm^{12,13}.



Figuur 4. Metabole verwerking van fructose¹⁵.



Dergelijke onderzoeken reflecteren niet de werkelijke situatie om één of meer van de volgende redenen^{1,2,17}:

- 1] Er werden onrealistisch hoge dosissen fructose gebruikt;
- 2] Fructose werd onder hypercalorische omstandigheden ingenomen, waardoor het waargenomen effect mede door het overschot aan calorieën kwam, dus niet van fructose alleen;
- 3] In het onderzoek werd veelal pure fructose gebruikt, terwijl in realiteit in voedsel en drank fructose vrijwel altijd vergezeld is van glucose, meestal in of nabij een verhouding van 50-50;
- 4] Veel onderzoeken werden uitgevoerd bij proefdieren. De gegevens uit dergelijk dierexperimenteel onderzoek kunnen, vanwege verschil in anatomie, fysiologie, voedingspatroon en grootte tussen dier en mens niet zonder meer gegeneraliseerd worden naar de mens.

Op deze manier is fructose in verband gebracht met onder andere hart- en vaatziekten, niet-alcoholische leververvetting, gewichtstoename en diabetes mellitus type 2. Zoals reeds lang geleden gesteld werd door Paracelsus geldt dat een excessief hoge inname van elke stof leidt tot stofwisselingsproblemen, zo ook bij fructose. Er zijn diverse humane studies die laten zien dat een beperkte consumptie van fructose in een gebalanceerd voedingspatroon eerder gunstige dan nadelige gevolgen heeft op de gezondheid^{1,18}.

Hart- en vaatziekten

Een belangrijke factor bij het ontstaan van hart- en vaatziekten (HVZ) is de ontwikkeling van atherosclerose (slagaderverkalking). Atherosclerose is een ziekteproces dat leidt tot vernauwing en verharding van de slagaders. Deze vernauwing wordt veroorzaakt door vetafzettingen op de binnenwand van de slagaders (plaquevorming). Hart- en vaataandoeningen kunnen ontstaan door onvoldoende bloeddorstrooming in de slagaders of bloedvaten, zoals de kransslagaders rond het hart of de slagaders naar de hersenen. HVZ zijn samen met kanker de belangrijkste doodsoorzaak in Nederland. In 2012 was het aandeel van HVZ in de totale sterfte 28% voor vrouwen en 27% voor mannen¹⁹. Belangrijke beïnvloedbare oorzaken van HVZ zijn leefstijlfactoren zoals roken, te weinig beweging en een ongezond voedingspatroon. Een ongezond voedingspatroon kan het risico op HVZ verhogen wanneer dit zorgt voor ongunstige veranderingen in het bloedlipidenprofiel, bloeddruk en/of overgewicht, maar ook via andere ziektes zoals diabetes en het metabool syndroom. Een gezond voedingspatroon is gevarieerd met veel groente, fruit en volkorenproducten,

voldoende vis, weinig zout en verzadigd vet. Het belangrijkste doel van een gezond voedingspatroon ter voorkoming van HVZ is om het LDL-cholesterol laag (<5 mmol per liter) en het HDL-cholesterol voldoende hoog (mannen: ≥ 1 mmol per liter, vrouwen: $\geq 1,2$ mmol per liter) te houden. Transvetzuren en verzadigde vetzuren beïnvloeden het cholesterolgehalte negatief. Om die reden wordt algemeen aanbevolen om de consumptie van deze vetten te beperken en deze kunnen het beste worden uitgewisseld met onverzadigde vetzuren²⁰. Ook is het belangrijk om het triglyceriden (TG) gehalte in het bloed laag te houden ($\leq 1,7$ mmol per liter)²¹. Er zijn aanwijzingen dat hoge inname van koolhydraten – vooral suikers en in het bijzonder fructose – het TG- en cholesterolgehalte (de verhouding LDL/HDL) in het bloed negatief kan beïnvloeden en zodoende zou kunnen bijdragen aan HVZ²²⁻²⁴. Gibson *et al.*²⁵ vond echter geen negatief effect op cardiovasculaire risicofactoren wanneer zetmeel in de voeding werd vervangen voor sacharose, tot 25% van de energie-inname. Ook een grootschalig onderzoek van zes maanden – waarin 398 obese mannen en vrouwen, verdeeld over vijf Europese onderzoekscentra participeerden – vond bij een inname van 30 energieprocent aan suikers geen negatief

Erfelijke fructose-intolerantie

Erfelijke fructose-intolerantie, in het Engels bekend als Hereditary Fructose Intolerance (HFI) is een zeldzame en ongeneeslijke stofwisselingsziekte. De intolerantie wordt veroorzaakt door een deficiëntie in het enzym aldolase B – nodig voor de glycolyse en gluconeogenese – en komt naar schatting bij 1 op de 22.000 mensen voor⁸⁵. Symptomen (buikpijn, overgeven en hypoglycaemie) kunnen zich manifesteren op jonge leeftijd wanneer een kind voor het eerst wordt blootgesteld aan fructosehoudende producten. Het veelvuldig eten van fructose kan bij HFI patiënten zelfs de lever- en nierfuncties aantasten, wat uiteindelijk de dood tot gevolg kan hebben⁸⁶. Diagnose van HFI kan gedaan worden door een DNA test, maar een negatief resultaat sluit HFI helaas niet uit. Een leverbiopsie of een fructose-intolerantietest, waarbij fructose wordt geïnjecteerd en bloedsuiker en fosfaatconcentraties worden gemeten, kunnen uitsluitel geven⁸⁷. HFI patiënten dienen zich aan een strikt fructose-, sacharose- en sorbitolvrij dieet te houden⁸⁸.

effect op het bloedlipidengehalte²⁶.

De huidige inname van suikers onder de Nederlandse bevolking is gemiddeld 21 energieprocent⁸.

Uit een systematische review en meta-analyse²⁷ van 24 gecontroleerde humane studies bleek dat bij isocalorische uitwisseling van koolhydraten met puur fructose het TG en LDL gehalte alleen significant verhoogde wanneer de fructose-inname meer dan 100 gram per dag was. Dit komt overeen met ongeveer twee liter regulair frisdrank (200 gram sacharose per dag). Overmatige consumptie van fructose en andere suikers, dient dus te worden vermeden. Bij isocalorische uitwisseling met 100 gram fructose of minder was er echter geen verschil in het TG en LDL gehalte²⁷. Uit twee uitgebreide reviews blijkt dan ook dat een normale fructoseconsumptie (30-100 gram per dag) bij mensen met of zonder overgewicht of obesitas geen negatief effect te hebben op het TG gehalte^{28,29}. Zeer recent werd een kritische review en meta-analyse gedaan naar de rol van fructose, in vergelijking met glucose. Er werd gekeken naar de metabole effecten in het lichaam, met name de effecten op het hart-vaatsysteem³⁰.

De onderzoekers gebruikten gegevens uit 20 gecontroleerde voedingstudies met een totaal van 344 proefpersonen. Analyse van de data liet enerzijds zien dat isocalorische uitwisseling van glucose met fructose het cholesterol-, urinezuur- en triglyceridengehalte in het bloed zou kunnen verhogen (met name bij hoge dosissen). Anderzijds vonden ze dat fructose mogelijk gunstige effecten heeft op lichaamsgewicht, bloedglucose en de bloeddruk.

Na overweging van alle hart- en vaateffecten van fructoseconsumptie concludeerden de wetenschappers dat er op middellange termijn geen duidelijk bewijs blijkt te zijn voor een nadelig effect van fructose³⁰.

Niet-alcoholische leververvetting

De lever speelt een belangrijke rol bij de vetstofwisseling in het lichaam. Wanneer de vetstofwisseling verstoord is, kan vet (met name TG) zich ophopen in de levercellen. Als de vetophoping verantwoordelijk is voor meer dan 5% van het levergewicht – en alcoholgebruik hier niet de oorzaak van is – spreekt men van niet-alcoholische leververvetting (NALV)³¹. NALV is de meest voorkomende leveraandoening in de westerse maatschappij en vaak het gevolg van een veranderde leefstijl met minder lichaamsbeweging en een hoogcalorisch voedingspatroon³². De prevalentie van NALV wordt geschat op 20% van de Nederlandse bevolking en bij patiënten met overgewicht en obesitas op 50-100%³². NALV is een omkeerbaar proces dat verdwijnt wanneer de oorzaak ervan wordt

weggenomen³³. Gewichtsreductie en lichaamsbeweging vormen de basis bij de behandeling van NALV³².

Wanneer de oorzaak niet wordt weggenomen en de vetstapeling verder gaat kan leverontsteking (hepatitis) ontstaan en op den duur overgaan in levercirrose. Levercirrose is een onomkeerbaar proces waarbij levercellen vervangen worden door bindweefsel (littekenweefsel)³³.

Koolhydraten kunnen in de lever worden omgezet in vet, een proces dat de novo lipogenese (DNL) heet¹⁶. Onder hypercalorische omstandigheden, waarbij een overschot aan calorieën in de vorm van koolhydraten wordt ingenomen, wordt vetstapeling in de lever gestimuleerd³⁴. Bij gezonde (insulinegevoelige) mensen wordt onder normale omstandigheden slechts een beperkt deel van de koolhydraten omgezet in vetzuren. Echter, bij mensen met insulineresistentie is DNL aanmerkelijk hoger (3-5 maal) en kan koolhydraatbeperking (met name mono- en disachariden) zinvol zijn³⁵. Fructose wordt snel en

Peuterdiarree

Peuterdiarree komt vooral voor bij kinderen tussen de één en vier jaar. Het is een chronische, niet-specifieke diarree, waarbij geen bekende onderliggende pathologische aandoening aanwezig is. Ook is er geen merkbaar effect op de groei en het welzijn van het kind⁸⁹. Peuterdiarree wordt meestal veroorzaakt door een onevenwichtige voeding. Naast te weinig vet en te weinig vezelrijke producten zijn te veel (heldere) vruchtensappen met daarin veel fructose zoals appelsap, een belangrijke oorzaak. De meeste kinderen nemen fructose pas efficiënt op uit de darm als het vergezeld is met een gelijke hoeveelheid glucose⁹⁰. Appelsap bevat twee tot drie keer meer fructose dan glucose³. Fructose uit appelsap wordt daardoor vaak slecht opgenomen, een probleem dat vooral bij peuters speelt, omdat bij hen de opnamecapaciteit het laagst lijkt te zijn⁹¹. Bovendien absorberen kinderen met peuterdiarree fructose slechter dan gezonde leeftijdgenoten⁹². Het advies is daarom om bij kinderen met peuterdiarree de inname van vruchtensappen, diksap en siroop sterk te beperken of tijdelijk helemaal weg te laten. Fruit, waaronder appels, verteert langzaam en kan dus wel gewoon worden gegeten⁹³.

efficiënt door de lever uit het bloed gehaald waar een deel van de fructose omgezet wordt in vetzuren. Hieruit hebben sommige onderzoekers geconcludeerd dat fructoseconsumptie leidt tot NALV, een verhoogd bloedlipidengehalte en tot verhoogd intramusculair vetweefsel. Echter, onder normale omstandigheden is de hoeveelheid vet die uit fructose gemaakt wordt zeer klein¹⁵. Zo laat isotopenonderzoek zien dat minder dan 1% van een ingenomen grote hoeveelheid fructose direct wordt omgezet naar plasma TG³⁶. DNL speelt dan ook een kleine rol bij de verwerking van fructose^{1,15,37}. Johnston *et al.*³⁸ onderzochten het effect van een dieet hoog in fructose (maar liefst 25% van de energie-inname) bij mannen met overgewicht voor een periode van twee weken. De controlegroep kreeg een vergelijkbare hoeveelheid glucose. De onderzoekers vonden geen verschil in vetwaarden in de lever wanneer de suikers werden vergeleken onder isocalorische omstandigheden. Wanneer de suikers als extra bovenop het normale voedingspatroon werden gegeven zagen de onderzoekers in zowel de glucose- als de fructosegroep een significante verhoging. De onderzoekers concludeerden dat die verhoging van vetwaarden in de lever een gevolg was van een overschot aan calorieën, in plaats van het effect van een specifiek macronutriënt³⁸. Andere onderzoeken hebben geconcludeerd dat wanneer fructose in normale hoeveelheden (30-100 gram per dag) wordt geconsumeerd als onderdeel van een normaal voedingspatroon is er geen relevant verschil in plasma TG gehalte^{28,29} en vetopslag in de lever en spieren^{39,4}.

Overgewicht en obesitas

Wereldwijd is de prevalentie van overgewicht en obesitas bij zowel volwassenen als kinderen snel toegenomen. In 2012 had zes op de tien mannen en bijna de helft van de vrouwen in Nederland overgewicht⁴¹ en wereldwijd heeft meer dan één op de drie volwassenen – 1,46 miljard mensen – overgewicht of obesitas⁴². Verschillende Amerikaanse onderzoekers hebben een verband gesuggereerd tussen het toegenomen gebruik van met HFCS gezoete producten, vooral frisdranken, en de steeds hogere prevalentie van overgewicht^{43,44}. Een aantal onderzoekers hebben geconcludeerd dat fructose het lichaamsgewicht doet toenemen⁴⁵⁻⁴⁷, maar anderen concludeerden dat dit effect toe te schrijven is aan de extra calorieën in plaats van een specifiek effect van fructose^{15,48}. De resultaten van een meta-analyse van Livesey en Taylor lieten zien dat isocalorische uitwisseling van fructose (≤ 100 gram per dag) met zetmeel, glucose of sacharose geen effect heeft op het lichaamsgewicht⁴⁹. Sievenpiper *et al.*⁵⁰ analyseerden

Glykemische index

De consumptie van koolhydraten veroorzaakt een stijging van de glucoseconcentratie in het bloed, de zogenaamde postprandiale glykemische respons. De glykemische index (GI) geeft een inschatting voor de snelheid waarmee de glucoseconcentratie in het bloed stijgt na inname van koolhydraten. Een snelle absorptie in en een relatief minder snelle afvoer uit het bloed leidt tot een hoge GI waarde. Echter, een snelle absorptie gevolgd door een snelle opname in de weefsels, leidt tot een lagere GI waarde. Daarom is niet alleen de opnamesnelheid van belang bij het bepalen van de GI, maar ook de afvoersnelheid⁶⁸. Glucose dient als referentie en heeft een GI van 100, sacharose heeft een GI van 68⁶⁹. Fructose zorgt met een GI van 19 voor een lage stijging van de bloedglucoseconcentratie⁶⁹, omdat slechts een deel direct wordt omgezet naar glucose. Bij gezonde mensen wordt inname van producten met een hoge GI altijd direct gevolgd door een hoge insulineafgifte. De insulinerespons wordt echter minder naarmate er meer fructose in de ingenomen koolhydraten aanwezig is. Zo is de insulinerespons na de inname van glucose ten opzichte van sacharose hoger en is de insulinerespons na inname van fructose bijna geheel afwezig. Insuline is van grote invloed op de stofwisseling na de consumptie van suikers. Zowel de Gezondheidsraad (Richtlijnen goede voeding 2006)²⁰ als de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA)⁷⁰ vindt overigens dat er geen of onvoldoende bewijs is dat een voeding met een lage GI het risico op (chronische) ziekten vermindert. Voor meer informatie zie onze position paper 'Glykemische Index'⁷¹.

41 gecontroleerde studies om de rol van fructose onder iso- en hypercalorische omstandigheden op het lichaamsgewicht te bepalen. De resultaten laten zien dat fructose geen effect heeft op het lichaamsgewicht wanneer dit isocalorisch werd uitgewisseld met andere koolhydraten. Bij grote hoeveelheden fructose (104-250 g/d; 18-97 energieprocent), die een overschot aan calorieën leverden, werd een matige toename van het lichaamsgewicht (gemiddeld 0,53 kg) gevonden. Dit effect schrijven zij toe aan de extra calorieën, in plaats van de fructose zelf. Sievenpiper *et al.*³⁰ rapporteerden zelfs in hun zeer recente review en

meta-analyse dat bij isocalorische uitwisseling, fructose, in vergelijking met glucose een significante reductie in lichaamsgewicht liet zien. Ook werd gekeken naar studies waarbij een extra energie-inname uit fructose werd vergeleken met een extra energie-inname uit glucose. De waargenomen gewichtstoename was bij fructose minder dan bij glucose. De onderzoekers concludeerden dat, zowel bij een neutrale als een positieve energiebalans, het effect van fructose op het lichaamsgewicht mogelijk gunstiger is dan glucose, mits de vergelijking hetzelfde is qua energie³⁰. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat fructose minder energie-efficiënt is dan glucose⁵¹. Eerder concludeerden Dolan *et al.* in twee uitgebreide reviews dat er geen aanwijzingen zijn dat fructose een specifieke risicofactor is voor een toename in lichaamsgewicht bij mensen met normaal gewicht²⁹ en ook niet bij mensen met overgewicht of obesitas²⁸. Overgewicht en obesitas is een multifactorieel gezondheidsprobleem⁵², waar leefstijlfactoren⁵³, eetgedrag⁵⁴ en sociaal-economische⁵⁵ factoren een rol spelen en de achterliggende oorzaak een positieve energiebalans is^{56,57}. Voor meer informatie, zie onze position paper 'Suiker en overgewicht'⁵⁸.

Diabetes mellitus type 2

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is een chronische stofwisselingsziekte, waarbij het lichaam niet meer in staat is de bloedglucoseconcentratie op peil te houden. Mensen met DM2 maken onvoldoende insuline aan en/of reageren minder goed op insuline. In 2009 stelde Johnson *et al.*⁴⁵ dat excessieve inname van fructose (door de onderzoekers gedefinieerd als >50 gram per dag) één van de oorzaken zou kunnen zijn van het ontstaan van DM2. Het onderliggend mechanisme hiervoor zou een verhoogde urinezuurproductie zijn, als indirect gevolg van het fructosemetabolisme. Een hoge concentratie urinezuur is geassocieerd met jicht en symptomen van het metabool syndroom, waaronder DM2⁵⁹. Uit een meta-analyse van 21 onderzoeken bleek dat zeer grote hoeveelheden fructose (213-219 gram per dag) onder hypercalorische condities (35% extra energie) het urinezuurgehalte significant verhoogt bij mensen zonder DM2⁵⁹. In dit geval kan men spreken van een zeer onnatuurlijke situatie. Echter, bij isocalorische uitwisseling van fructose met andere koolhydraten werd de hoeveelheid urinezuur in het bloed bij zowel diabetici als niet-diabetici niet beïnvloed⁵⁹. Fructose heeft een lagere glykemische index dan glucose. Uit een review van Tappy *et al.*¹⁵ blijkt dat vervanging van een deel van de koolhydraten door fructose de bloedglucosewaarden laat dalen. Dit zou mogelijk een voordeel kunnen zijn voor diabeten⁶⁰.

In een onderzoek waarbij testpersonen een onrealistisch hoge dosis fructose (250 gram per dag) bovenop hun normale voedingspatroon kregen toegediend werd verminderde insulinegevoeligheid waargenomen. Bij inname van 250 gram extra glucose verminderde de insulinegevoeligheid niet⁶¹. Een ander onderzoek liet zien dat inname van 100 gram fructose extra per dag, ver boven de gemiddelde inname⁸, geen effect heeft op de insulinegevoeligheid⁶². In een meta-analyse, waar een matige hoeveelheid glucose isocalorisch uitgewisseld werd met fructose, werden geen negatieve effecten gevonden op lichaamsgewicht, vetten, bloeddruk, urinezuur of insuline concentraties, en mogelijk zelfs gunstige effecten voor glucosetolerantie en glycemische handhaving bij diabetes⁶³. De Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) is dan ook van mening dat producten waarin glucose of sacharose vervangen wordt door fructose gunstig kunnen zijn voor mensen met een verstoorde glucosetolerantie⁶⁴. In de Voedingsrichtlijn voor diabetes type 1 en 2 van de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) wordt specifiek ingegaan op fructose-inname en de rol bij diabetes⁶⁰. Zo zegt deze federatie dat een hoge inname van fructose (>20 energieprocent, ±100 gram per dag) schadelijk kan zijn voor het lipidenprofiel. Hierbij wordt aangegeven dat deze hoeveelheid hoger is dan de hoeveelheid fructose die men in de dagelijkse praktijk binnenkrijgt. De NDF concludeert op basis van twee reviews^{65,66} dat een matige fructoseconsumptie, van 30-60 gram per dag (120-240 kcal of 6-12 energieprocent), geen negatieve gevolgen heeft voor het lipidenprofiel en volgens de meta-analyse van Livesey⁴⁹ zelfs een positief effect op diabetes risico's. Voor meer informatie zie onze position paper 'Diabetes mellitus'⁶⁷.

Fructose-inname tijdens het sporten

Voor (duur)sporters is het belangrijk om naast vocht en elektrolyten ook de koolhydraatvoorraad op peil te houden. Hoewel slechts 5% van de totale menselijke energievoorraad bestaat uit koolhydraten, levert spierglycogeen tijdens matig- tot hoogintensieve inspanning meer dan 50% van de energiebehoefte. Koolhydraatname tijdens (duur)inspanning levert een belangrijke bijdrage aan het totale energieverbruik (~25%) en zorgt ervoor dat de endogene glycogeenvoorraden gespaard kunnen worden^{72,73}. Glucose maakt gebruik van een natriumafhankelijk transporteiwit (SGLT1) dat verzadigd is bij 1,0-1,1 gram glucose per minuut⁷⁴. Fructose wordt echter via een natriumafhankelijk transporteiwit (GLUT5), en bij hoge concentraties ook paracellulair opgenomen en wordt niet beïnvloed door de verzadiging van SGLT1⁷⁵.

Een combinatie van glucose en fructose vergeleken met alleen glucose kan hierdoor dus resulteren in een verhoogde koolhydraatopname (tot 1,75 gram per minuut) in de circulatie en een 65% verhoogde oxidatie door de spieren⁷⁶. Uit diverse onderzoeken blijkt dat inname van een combinatie van fructose en glucose – vergeleken met alleen glucose – tijdens de sport gunstige effecten heeft op de sportprestaties⁷⁷⁻⁸¹. Ook kan een drankje met fructose en glucose in vergelijking met alleen glucose maag-darmklachten verminderen⁸¹ en de vochtvoorziening ten goede komen⁸². Zie voor meer informatie de brochure 'De menselijke motor'⁸³ en onze position paper 'Koolhydraten en sportvoeding'⁸⁴.

Aanbevelingen / richtlijnen

Zowel de Nederlandse Gezondheidsraad (GR) als de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) geeft geen specifieke richtlijnen omtrent fructose-inname^{20,70}. In de Voedingsrichtlijn voor diabetes type 1 en 2 van de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) wordt wel specifiek ingegaan op fructose-inname⁶⁰. Zo meent de federatie dat een hoge inname van fructose (>20 energieprocent, ±100 gram per dag) schadelijk kan zijn voor het lipidenprofiel. Hierbij wordt aangegeven dat deze hoeveelheid aanmerkelijk hoger is dan de hoeveelheid fructose die men in de dagelijkse praktijk binnenkrijgt. Een matige consumptie van fructose 30-60 gram per dag (120-240 kcal of 6-12 energieprocent) heeft volgens de NDF geen negatieve gevolgen voor het lipidenprofiel.

Standpunt Kenniscentrum suiker & voeding

Een evenwichtige voeding, samengesteld volgens de Richtlijnen goede voeding, en voldoende lichamelijke activiteit zijn de belangrijkste adviezen voor het behoud van een gezond lichaamsgewicht en het voorkomen van chronische ziekten. Kijkend naar de rol van fructose op de gezondheid blijkt uit de literatuur dat matige fructoseconsumptie (30-60 gram per dag) past in een gezond voedingspatroon, maar dat overmatige consumptie (>100 gram per dag) kan leiden tot negatieve gezondheidseffecten en dient te worden vermeden.

Kenniscentrum suiker & voeding is de volgende deskundigen zeer dankbaar voor de kritische stellingnamen en bijdragen aan deze position paper:

Prof.dr. F.H.P.H. Brouns, Health Food Innovation Management, Maastricht University, prof.dr.ir. G. Schaafsma, Schaafsma Advisory Services, Scherpenzeel en prof.dr.ir. E.J.M Feskens, Hoogleraar Voeding en het Metabool Syndroom, Wageningen University.

Baarn, oktober 2014

Referenties

1. **Van Buul, V. J., Tappy, L. & Brouns, F. J. P. H.** Misconceptions about fructose-containing sugars and their role in the obesity epidemic. *Nutr. Res. Rev.* **27**, 119–30 (2014).
2. **Tappy, L. & Mittendorfer, B.** Fructose toxicity: is the science ready for public health actions? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* **14**, 357–361 (2012).
3. **RIVM.** Nederlands Voedingsstoffenbestand Online. (2014). at <<http://nevo-online.rivm.nl/>>
4. **National Food Institute.** Danish Food Composition Database. (2014). at <www.foodcomp.dk>
5. **Ashurst, P. R.** *Chemistry and Technology of Soft Drinks and Fruit Juices.* (Blackwell Publishing Ltd, 2005).
6. **European Starch Industry Association.** *Factsheet on glucose fructose syrups and isoglucose.* (2013). at <<http://www.aaf-eu.org/factsheet-on-glucose-fructose-syrups-and-isoglucose/>>
7. **RIVM.** *Dutch National Food Consumption Survey. Diet of children and adults aged 7 to 69 years.* (2011). at <<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:55436&type=org&disposition=in-line&nc=1>>
8. **Sluijk, D., Engelen, A. & Feskens, E. J. M.** *Suikerconsumptie in Nederland. Resultaten uit de Nederlandse Voedselconsumptiepeiling 2007-2010.* (2013). at <<http://kenniscentrumsuiker.nl/publicaties/vcp/>>
9. **Kenniscentrum suiker & voeding.** Consumptie van suikers in Nederland - Totaal suikers. (2014). at <<http://kenniscentrumsuiker.nl/thema-s/voedselconsumptie>>
10. **Kenniscentrum suiker & voeding.** Consumptie van suikers in Nederland – Toegevoegde suikers. (2014). at <<http://kenniscentrumsuiker.nl/thema-s/voedselconsumptie>>
11. **Inagaki, N.** Role of sodium-glucose transporters in glucose uptake of the intestine and kidney. *J Diabetes Investig.* **3**, 352–353 (2012).
12. **Gibney, M. J., Lanham, S. A., Cassidy, A. & Vorster, H. H.** *Introduction to Human Nutrition (second edition).* Chapter 5 (Wiley-Blackwell, 2009).
13. **Vanhee, P.** Vertering en absorptie van macronutriënten. *Nutrinsights* 20–24 (2008).
14. **Morth, J. P. et al.** Crystal structure of the sodium–potassium pump. *Nature* **450**, 1043–1049 (2007).
15. **Tappy, L. & Lê, A.** Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. *Physiol Rev* **90**, 23–46 (2010).
16. **Hellerstein, M. K.** De novo lipogenesis in humans: metabolic and regulatory aspects. *Eur J Clin Nutr.* **53**, S52–65 (1999).
17. **White, J. S.** Challenging the Fructose Hypothesis: New Perspectives on Fructose Consumption and Metabolism. *Adv Nutr.* **4**, 246–256 (2013).
18. **Livesey, G.** Fructose ingestion: dose-dependent responses in health research. *J Nutr.* **139**, 1246S–1252S (2009).
19. **Hartstichting.** *Hart- en vaatziekten in Nederland 2013. Cijfers over leefstijl, risicofactoren, ziekte en sterfte.* (2013). at <<https://www.hartstichting.nl/downloads/cijferboek-2013>>
20. **Gezondheidsraad.** Richtlijnen goede voeding. (2006). at <<http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/2006@21N.pdf>>
21. **Hartstichting.** *Brochure Hoog Cholesterol.* (2014). at <<https://www.hartstichting.nl/downloads/brochure-hoog-cholesterol>>
22. **Fried, S. K. & Rao, S. P.** Sugars, hypertriglyceridemia, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* **78**, 873S–880S (2003).
23. **Hellerstein, M. K.** Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia: modifying factors and implications for cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol.* **13**, 33–40 (2002).
24. **Parks, E. J. & Hellerstein, M. K.** Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr.* **71**, 412–33 (2000).
25. **Gibson, S., Gunn, P., Wittekind, A. & Cottrell, R.** The effects of sucrose on metabolic health: a systematic review of human intervention studies in healthy adults. *Crit Rev Food Sci Nutr.* **53**, 591–614 (2013).
26. **Saris, W. et al.** Randomized controlled trial of changes in dietary carbohydrate/fat ratio and simple vs complex carbohydrates on body weight and blood lipids: the CARMEN study. The Carbohydrate Ratio Management in European National diets. *Int J Obes Relat Metab Disord.* **24**, 1310–8 (2000).
27. **Zhang, Y. H. et al.** Very high fructose intake increases serum LDL-cholesterol and total cholesterol: a meta-analysis of controlled feeding trials. *J Nutr.* **143**, 1391–1398 (2013).
28. **Dolan, L., Potter, S. & Burdock, G.** Evidence-based review on the effect of normal dietary consumption of fructose on blood lipids and body weight of overweight and obese individuals. *Crit Rev Food Sci Nutr.* **50**, 889–918 (2010).
29. **Dolan, L., Potter, S. & Burdock, G.** Evidence-based review on the effect of normal dietary consumption of fructose on development of hyperlipidemia and obesity in healthy, normal weight individuals. *Crit Rev Food Sci Nutr.* **50**, 53–84 (2010).
30. **Sievenpiper, J. et al.** Fructose vs. glucose and metabolism: do the metabolic differences matter? *Curr Opin Lipidol.* **25**, 8–19 (2014).
31. **Byrne, C. D., Olufadi, R., Bruce, K. D., Cagampang, F. R. & Ahmed, M. H.** Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci.* **116**, 539–64 (2009).
32. **Koek, G. H.** Behandeling van niet-alcoholische vetleverziekte. *Ned Tijdschr Geneesk.* **155**, 3181 (2011).
33. **De Maag Lever Darm Stichting.** Beschrijving van Niet Alcoholische Steatose Hepatitis (NASH). (2014). at <<http://www.mlds.nl/ziekten/113/niet-alcoholische-steatose-hepatitis-nash/>>
34. **Hellerstein, M. K.** Mitigating factors and metabolic mechanisms in fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease: the next challenge. *Am J Clin Nutr.* **96**, 951–952 (2012).
35. **Schwarz, J.-M., Linfoot, P., Dare, D. & Aghajanian, K.** Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am J Clin Nutr.* **77**, 43–50 (2003).
36. **Sun, S. Z. & Empie, M. W.** Fructose metabolism in humans - what isotopic tracer studies tell us. *Nutr Metab.* **9**, 89 (2012).

37. **Hellerstein, M., Schwarz, J. & Neese, R.** Regulation of hepatic de novo lipogenesis in humans. *Annu Rev Nutr.* **16**, 523–57 (1996).
38. **Johnston, R. D. et al.** No difference between high-fructose and high-glucose diets on liver triacylglycerol or biochemistry in healthy overweight men. *Gastroenterology* **145**, 1016–1025 (2013).
39. **Bravo, S., Lowndes, J., Sinnett, S., Yu, Z. & Rippe, J.** Consumption of sucrose and high-fructose corn syrup does not increase liver fat or ectopic fat deposition in muscles. *Appl Physiol Nutr Metab.* **38**, 681–688 (2013).
40. **Tappy, L. & Lê, K.** Does fructose consumption contribute to non-alcoholic fatty liver disease? *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* **36**, 554–560 (2012).
41. **RIVM.** Nationaal Kompas Volksgezondheid - Overgewicht. (2014). at <<http://www.nationaalkompas.nl/gezondheidsdeterminanten/persoonsgebonden/overgewicht/>>
42. **Stevens, G. et al.** National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul. Health Metr.* **10**, 22 (2012).
43. **Bray, G., Nielsen, S. J. & Popkin, B. M.** Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr.* **79**, 537–43 (2004).
44. **Gross, L. S., Li, L., Ford, E. S. & Liu, S.** Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr.* **79**, 774–9 (2004).
45. **Johnson, R. J. et al.** Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev.* **30**, 96–116 (2009).
46. **Bray, G.** Soft drink consumption and obesity: it is all about fructose. *Curr Opin Lipidol.* **21**, 51–57 (2010).
47. **Lustig, R.** Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol. *J Am Diet Assoc.* **110**, 1307–21 (2010).
48. **Sievenpiper, J., de Souza, R., Kendall, C. & DJ., J.** Is fructose a story of mice but not men? *J Am Diet Assoc.* **111**, 219–20 (2011).
49. **Livesey, G. & Taylor, R.** Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr.* **88**, 1419–37 (2008).
50. **Sievenpiper, J. et al.** Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* **156**, 291–304 (2012).
51. **Tappy, L., Egli, L., Lecoultre, V. & Schneider, P.** Effects of fructose-containing caloric sweeteners on resting energy expenditure and energy efficiency: a review of human trials. *Nutr Metab* **10**, 54 (2013).
52. **Grundy, S. M.** Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *Am J Clin Nutr.* **67**, 563S–72S (1998).
53. **Martínez-González, M., Martínez, J., Hu, F., Gibney, M. & Kearney, J.** Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord.* **23**, 1192–201 (1999).
54. **Torres, S. & Nowson, C.** Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition.* **23**, 887–94 (2007).
55. **Sobal, J. & Stunkard, A.** Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull.* **105**, 260–75 (1989).
56. **Swinburn, B., Sacks, G. & Ravussin, E.** Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* **90**, 1453–6 (2009).
57. **Hall, K. D. et al.** Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *Am J Clin Nutr.* **95**, 989–94 (2012).
58. **Kenniscentrum suiker & voeding.** Suiker en overgewicht. (2009). at <<http://kenniscentrumsuiker.nl/thema-s/overgewicht>>
59. **Wang, D. D. et al.** The Effects of Fructose Intake on Serum Uric Acid Vary among Controlled Dietary Trials. *J Nutr.* **142**, 916–23 (2012).
60. **Nederlandse Diabetes Federatie.** Voedingsrichtlijn voor diabetes type 1 en 2. (2010). at <<http://www.dnodieta.nl/temp/236467746/NDF-Voedingsrichtlijn2010%-28mei2011%2911.pdf>>
61. **Beck-Nielsen, H., Pedersen, O. & Lindskov, H.** Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects. *Am J Clin Nutr.* **33**, 273–278 (1980).
62. **Lê, K.-A. et al.** A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* **84**, 1374–9 (2006).
63. **Sievenpiper, J. et al.** Fructose: where does the truth lie? *J Am Coll Nutr.* **31**, 149–51 (2012).
64. **European Food Safety Authority.** Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to fructose and reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 558) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. **9**, (2011).
65. **Schaefer, E. J., Gleason, J. A. & Dansinger, M. L.** Dietary Fructose and Glucose Differentially Affect Lipid and Glucose Homeostasis. *J Nutr.* **139**, 1257–1262 (2009).
66. **Sievenpiper, J. et al.** Heterogeneous effects of fructose on blood lipids in individuals with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of experimental trials in humans. *Diabetes Care.* **32**, 1930–7 (2009).
67. **Kenniscentrum suiker & voeding.** Diabetes mellitus. (2013). at <<http://kenniscentrumsuiker.nl/thema-s/diabetes>>
68. **Eelderink, C. et al.** The glycemic response does not reflect the in vivo starch digestibility of fiber-rich wheat products in healthy men. *J Nutr.* **142**, 258–63 (2012).
69. **Foster-Powell, K., Holt, S. H. A. & Brand-Miller, J. C.** International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr.* **76**, 5–56 (2002).
70. **European Food Safety Authority.** Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. **8**, 1–77 (2010).
71. **Kenniscentrum suiker & voeding.** Glykemische Index (GI). (2008). at <<http://www.kenniscentrumsuiker.nl/suiker-en-voeding/koolhydraten>>

72. **Jeukendrup, A. & Jentjens, R.** Oxidation of carbohydrate feedings during prolonged exercise: current thoughts, guidelines and directions for future research. *Sport. Med.* **29**, 407–24 (2000).
73. **Van Loon, L., Jeukendrup, A., Saris, W. & Wagenmakers, A.** Effect of training status on fuel selection during submaximal exercise with glucose ingestion. *J Appl Physiol* **87**, 1413–20 (1999).
74. **Wagenmakers, A., Brouns, F., Saris, W. & Halliday, D.** Oxidation rates of orally ingested carbohydrates during prolonged exercise in men. *J Appl Physiol* **75**, 2774–80 (1993).
75. **Ferraris, R. & Diamond, J.** Regulation of intestinal sugar transport. *Physiol Rev.* **77**, 257–302 (1997).
76. **Jentjens, R. & Jeukendrup, A.** High rates of exogenous carbohydrate oxidation from a mixture of glucose and fructose ingested during prolonged cycling exercise. *Br J Nutr.* **93**, 485–92 (2005).
77. **Jeukendrup, A. et al.** Exogenous carbohydrate oxidation during ultraendurance exercise. *J Appl Physiol* **100**, 1134–41 (2006).
78. **Rowlands, D., Thorburn, M., Thorp, R., Broadbent, S. & Shi, X.** Effect of graded fructose coingestion with maltodextrin on exogenous ¹⁴C-fructose and ¹³C-glucose oxidation efficiency and high-intensity cycling performance. *J Appl Physiol* **104**, 1709–19 (2008).
79. **Currell, K. & Jeukendrup, A.** Superior endurance performance with ingestion of multiple transportable carbohydrates. *Med Sci Sport. Exerc.* **40**, 275–81 (2008).
80. **Triplett, D., Doyle, J., Rupp, J. & Benardot, D.** An isocaloric glucose-fructose beverage's effect on simulated 100-km cycling performance compared with a glucose-only beverage. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* **20**, 122–31 (2010).
81. **Rowlands, D., Swift, M., Ros, M. & Green, J.** Composite versus single transportable carbohydrate solution enhances race and laboratory cycling performance. *Appl Physiol Nutr Metab.* **37**, 425–36 (2012).
82. **Jentjens, R. et al.** Exogenous carbohydrate oxidation rates are elevated after combined ingestion of glucose and fructose during exercise in the heat. *J Appl Physiol* **100**, 807–16 (2006).
83. **Van Loon, L.** De menselijke motor. (2013). at <<http://www.kenniscentrumsuiker.nl/thema-s/sport>>
84. **Kenniscentrum suiker & voeding.** Koolhydraten en sportvoeding. (2013). at <<http://www.kenniscentrumsuiker.nl/thema-s/sport>>
85. **James, C., Rellos, P., Ali, M., Heeley, A. & Cox, T.** Neonatal screening for hereditary fructose intolerance: frequency of the most common mutant aldolase B allele (A149P) in the British population. *J Med Genet.* **33**, 837–41 (1996).
86. **Cox, T.** Iatrogenic deaths in hereditary fructose intolerance. *Arch Dis Child.* **69**, 413–415 (1993).
87. **Boston University.** HFI Laboratory at Boston University. (2014). at <<http://www.bu.edu/aldolase/HFI/diagnosis/index.html>>
88. **Cornblath, M. & Schwartz, R.** *Major Problems in Clinical Pediatrics, 3rd edition - Disorders of carbohydrate metabolism in infancy: hereditary fructose intolerance.* (1991).
89. **Moukarzel, A., Lesicka, H. & Ament, M.** Irritable bowel syndrome and nonspecific diarrhea in infancy and childhood—relationship with juice carbohydrate malabsorption. *Clin Pediatr* **41**, 145–50 (2002).
90. **Kneepkens, C., Vonk, R. & Fernandes, J.** Incomplete intestinal absorption of fructose. *Arch Dis Child.* **59**, 735–738 (1984).
91. **Hoekstra, J., van Kempen, A., Bijl, S. & Kneepkens, C.** Fructose breath hydrogen tests. *Arch Dis Child.* **68**, 136–8 (1993).
92. **Hoekstra, J.** Fructose breath hydrogen tests in infants with chronic non-specific diarrhoea. *Eur J Pediatr.* **154**, 362–4 (1995).
93. **Ziekenhuis Gelderse Vallei.** *Gezonde voeding voor kinderen van 1-4 jaar.* (2014). at <http://www.geldersevallei.nl/_uploads/file/goede_voeding_1-4.pdf>