

ANÁLISIS CRÍTICO DEL CONSUMO DE FRUCTOSA. PARTE 2 EFECTOS METABÓLICOS Y TRADUCCIÓN CLÍNICA DEL EXCESO DE FRUCTOSA

CRITICAL ANALYSIS OF FRUCTOSE CONSUMPTION. PART TWO METABOLIC EFFECTS AND CLINICAL TRANSLATION OF EXCESS FRUCTOSE

Lilina Zago^{1,2}, Begona Zugasti¹, Ángela Zuleta^{1,3}, Marcela De la Plaza¹

¹ Grupo de Trabajo Terapéutica Nutricional en Diabetes Mellitus de la Sociedad Argentina de Nutrición, CABA, Argentina

² Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Nutrición, UBA, CABA, Argentina

³ Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Bromatología, UBA, CABA, Argentina

Correspondencia: Liliana Zago

E-mail: lzago@ffyb.uba.ar

Presentado: 17/08/17. Aceptado: 09/09/17

Conflictos de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés

RESUMEN

El Grupo de Trabajo Terapéutica Nutricional en Diabetes Mellitus de la Sociedad Argentina de Nutrición publicó en marzo de 2017 la primera parte de esta revisión en la cual se analizaron las fuentes de fructosa en la alimentación y los aspectos metabólicos básicos. En esta segunda parte se aborda la traducción clínica de los efectos más importantes para la salud.

La revisión realizada permite concluir que ingestas superiores a 50 g/día aumentan los triglicéridos postprandiales, efecto no observado con cantidades equivalentes de glucosa. Esto promueve la remodelación de lipoproteínas a un perfil lipídico más aterogénico. La sacarosa y el jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF) producen efectos similares a la fructosa sola. Respecto de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, para cuyo desarrollo un balance energético positivo es una condición necesaria, la fructosa aumenta los niveles de enzimas de la lipogénesis de *de novo*, uno de los mecanismos responsables de dicha alteración. La actividad lipogénica es mayor con fructosa que con glucosa, pero es aún mayor con el consumo simultáneo de ambos azúcares, como sacarosa o JMAF. También favorece la producción de ácido úrico, un efecto fructosa-específico, y a través de este mecanismo puede producir aumento de la presión arterial en relación dosis dependiente. La presión sistólica sufre mayores aumentos que la diastólica. A diferencia de las enfermedades analizadas previamente, los resultados hallados sobre la relación entre fructosa y obesidad no son concluyentes. Con respecto al desarrollo de diabetes tipo 2 ligado al aumento del consumo de azúcares se ha demostrado que el exceso de fructosa produce desarrollo de insulinoresistencia. Finalmente podemos destacar que no hay necesidad de agregar fructosa o azúcares a la alimentación. Al reducir la ingesta de azúcares al 5% de las calorías totales, como sugiere actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tolerancia a la glucosa mejora y disminuye la prevalencia de diabetes y los desórdenes metabólicos que la preceden y acompañan.

Palabras clave: fructosa, sacarosa, JMAF, diabetes, insulinoresistencia.

ABSTRACT

*The Diabetes Mellitus Nutritional Therapy Working Group of the Argentine Society of Nutrition published in March 2017 the first part of this review in which the sources of fructose in the diet and the basic metabolic aspects were analyzed. This second part addresses the most important health effects associated to excess fructose consumption. Intakes higher than 50 g/day increase postprandial triglycerides, leading to lipoproteins remodeling to a more atherogenic lipid profile. Sucrose and HFCS produce similar effects, whose are not observed with equivalent glucose amounts. Fructose may promote non-alcoholic fatty liver disease, for whose development, a positive energy balance is a necessary condition. Fructose increases the activity of *de novo* lipogenesis enzymes, one of the responsible mechanisms for this alteration. The lipogenic activity is higher with fructose than glucose, but it is even greater with the simultaneous consumption of both sugars, as sucrose or HFCS. Fructose may increase uric acid production, a fructose-specific effect, and through this mechanism, it can increase blood pressure in a dose-dependent relationship; the effect is greater for systolic than diastolic pressure. About the relationship between fructose and obesity, the results found are not conclusive. With regard to the development of type 2 diabetes -linked to increased sugar consumption-, usual fructose intake has demonstrated to produce insulin resistance. Finally, there is no need to add fructose or sugars to the food. Reducing sugars intake to 5% of total calories, as currently suggested by WHO, improves glucose tolerance and decreases the prevalence of diabetes and the metabolic disorders that precede and accompany it.*

Key words: fructose, sucrose, HFCS, diabetes, insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

El Grupo de Trabajo de Terapéutica Nutricional en Diabetes Mellitus de la Sociedad Argentina de Nutrición publicó en marzo de 2017 la primera parte de este trabajo en el cual se analizaron las fuentes de fructosa en la alimentación y los aspectos metabólicos básicos¹. Se elaboró además una tabla sobre la base de datos disponibles y se dieron ejemplos prácticos de contenido de fructosa en colaciones de consumo frecuente. En esta segunda parte se abordará la traducción clínica de algunos de los aspectos metabólicos más importantes para la salud.

Fructosa y lípidos séricos

Clásicamente se asoció el consumo excesivo de azúcares simples con elevaciones de los niveles de triglicéridos (TG), siendo la restricción de los azúcares la principal indicación de la terapéutica nutricional de las hipertrigliceridemias. El efecto del exceso de fructosa sobre los lípidos séricos, especialmente sobre los triglicéridos, constituye el efecto más reconocido y que menos controversia ha generado entre los diversos autores²⁻¹⁹. Como en otros aspectos metabólicos, este efecto difiere del de la glucosa.

Schaefer encontró que cuando se administra fructosa, de forma tal que represente el 20-25% de la energía por 4-6 semanas, produce un significativo aumento de los TG y del LDL-colesterol en ayunas, pero no un aumento significativo de la glucemia; la glucosa tiene el efecto opuesto: aumenta significativamente la glucemia pero no los lípidos. Como es de esperar, los efectos hallados son dependientes de la cantidad ingerida. En estudios en los que la fructosa representó entre el 4-12% de la energía el efecto no se observó².

Stanhope es uno de los investigadores que más ha estudiado el tema, y posee revisiones y trabajos experimentales propios publicados entre 2008 y 2016³⁻⁸. Demostró, en estudios realizados a corto y largo plazo, que el consumo de bebidas endulzadas con fructosa aumenta sustancialmente los triglicéridos postprandiales cuando se lo compara con el efecto de bebidas endulzadas con glucosa. Los estudios a corto plazo, en los que se analizaron las modificaciones metabólicas durante las 24 hs posteriores a la ingesta de bebidas endulzadas con jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF), sacarosa, fructosa o glucosa, sugieren que el consumo de sacarosa o de JMAF aumenta los triglicéridos postprandiales en igual grado al que produce el consumo de fructosa sola. En cambio, la curva de triglicéridos de 24 hs resultó significativamente menor con glucosa³. En los estudios a largo plazo, en los

que se estudiaron los efectos del consumo de estas bebidas durante 10 semanas, se observó además un aumento de la apolipoproteína B y de las LDL pequeñas y densas en aquellos que consumían las bebidas que contenían fructosa respecto de los que consumían glucosa⁴. Swarbrick también describió elevaciones del nivel de triglicéridos en 24 hs y de la apolipoproteína B en ayunas en mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad a las que les administró una dieta normocalórica con 25% de fructosa en forma de bebida durante 10 semanas⁹.

En un metaanálisis realizado sobre 42 estudios clínicos aleatorizados controlados realizados en individuos sanos, o con diabetes tipo 1, tipo 2 ó insulino-resistencia, Livesey coincidió en que los primeros en aumentar son los triglicéridos postprandiales y luego lo hacen los triglicéridos en ayunas. Los efectos son dosis dependiente: las ingestas más altas producen un efecto mayor que declina más rápidamente, mientras que ingestas menores generan un incremento de triglicéridos menor pero más sostenido^{10,11}.

Te Morenga realizó un metaanálisis que incluyó 39 estudios de intervención de más de dos semanas de duración en los que se analizaron los efectos de los azúcares. Las altas ingestas de azúcares se relacionaron con aumentos muy significativos de los niveles de triglicéridos, colesterol total y LDL. El efecto resultó, además, independiente de los efectos sobre el peso corporal¹².

En cuanto a efectos a más largo plazo, resultados del *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA), un estudio prospectivo a 20 años, revelaron que la alta ingesta de bebidas azucaradas se asoció a niveles significativamente mayores de TG, colesterol LDL, circunferencia de cintura e hipertensión¹³.

En cuanto a la cantidad de fructosa necesaria para producir efectos sobre los lípidos séricos, varios de los autores coinciden en que los efectos son significativos con ingestas de 50 g/día^{2,10,11,14,15}. Sin embargo, en muchos de los trabajos realizados la cantidad de azúcares de las dietas experimentales se estableció en 25% de las calorías totales por constituir el límite máximo sugerido en el documento 2002 sobre ingestas dietarias de referencia (*Dietary References Intakes*, DRI) de Estados Unidos²⁰, una cifra muy alta y cuestionada por otros organismos que consideran que la ingesta de azúcares no debe sobrepasar el 10% de la ingesta calórica²¹, recomendándose actualmente incluso cifras más bajas²². También se observó que el efecto de la fructosa es mayor en hombres que en mujeres²³, en individuos con sobrepeso u obesidad

que en individuos de peso normal, y cuando se consumen “calorías de más”.

Las diferencias entre los efectos observados con el consumo de fructosa respecto de los detectados con glucosa radican en sus desigualdades metabólicas. En la Parte 1 de esta revisión se detallaron las diferencias metabólicas de la fructosa y la glucosa¹. Se considera que el hecho de que la fructosa entre en la glucólisis saltando un punto de control fundamental hace que se forme más acetil-coenzima A que provee los carbonos necesarios para la síntesis de *novo* de ácidos grasos. Por otra parte, el glicerol fosfato requerido para la síntesis de TG es también proporcionado por el metabolismo de la fructosa y conduce al aumento del *pool* de triglicéridos en el organismo. El aumento de los TG se produce por varias razones, que incluyen el aumento de la lipogénesis de *novo*, y relacionada con ésta, la disminución de la tasa de oxidación de los ácidos grasos, aspectos que serán ampliados en el próximo apartado. En definitiva, la fructosa promueve la biosíntesis y acumulación de lípidos más eficientemente que la glucosa, pudiendo resultar en grandes cantidades de TG que pueden ser empacados en las VLDL (lipoproteína de muy baja densidad) en hígado.

La importancia del aumento de los triglicéridos postprandiales radica en la asociación entre hipertrigliceridemia postprandial y desarrollo de enfermedad cardiovascular^{4,9}, dado que se generan condiciones proaterogénicas. La hipertrigliceridemia postprandial promueve la remodelación de las lipoproteínas a un perfil lipídico más aterogénico, que consiste en lipoproteínas remanentes ricas en TG y LDL colesterol pequeñas y densas. Cuando las LDL se vuelven más pequeñas, ocurren cambios conformacionales en la Apo B que aumentan su afinidad por los proteoglicanos de las paredes arteriales. En definitiva, el consumo de dietas con alto contenido de fructosa puede producir un perfil lipídico más aterogénico⁴.

La fructosa produce un aumento de los lípidos séricos, principalmente de los triglicéridos, que es dependiente de la cantidad ingerida.

Los que primero se alteran son los triglicéridos postprandiales, con ingestas superiores a 50 g de fructosa por día. Luego se alteran los triglicéridos en ayunas. Este efecto no se observa con cantidades equivalentes de glucosa. La sacarosa y el JMAF producen efectos similares a la fructosa sola.

La hipertrigliceridemia postprandial promueve la remodelación de las lipoproteínas a un perfil lipídico más aterogénico.

Fructosa y enfermedad del hígado graso no alcohólico

El aumento de los lípidos no sólo se manifiesta en los niveles séricos, sino que está estrechamente relacionado con la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico -*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD por su sigla en inglés- se define como la acumulación excesiva de lípidos en hígado en individuos que no tienen enfermedad hepática aparente y cuya ingesta de alcohol es menor a 30 g/día en el hombre y 20 g/día en la mujer²⁴. Normalmente la cantidad de grasa en el hígado es menor al 5%; cuando supera ese límite se habla de esteatosis. Aunque la acumulación excesiva de TG en hígado es la característica central de la NAFLD, ésta puede no ser patogénica dado que puede resultar reversible mediante la disminución del peso y el ejercicio. Sin embargo, la esteatosis con elementos de muerte hepatocelular e inflamación se denomina esteatohepatitis (*Non Alcoholic SteatoHepatitis*, NASH), la cual puede progresar hacia fibrosis, cirrosis y falla hepática. NAFLD ha emergido como la causa más importante de enfermedad hepática en el mundo, tanto en niños como en adultos^{25,26}; es la causa más común de elevación de las enzimas hepáticas y la tercera de indicación de trasplante hepático. Correlaciona estrechamente con otros parámetros del síndrome metabólico, como resistencia insulínica y enfermedad cardiovascular, que representan la causa más común de muerte en pacientes con NAFLD y NASH. Un balance energético positivo es en general una condición necesaria para su desarrollo²⁴.

El aumento de los lípidos hepáticos puede producirse por diferentes vías: por esterificación de los ácidos grasos libres del plasma, por lipogénesis de *novo* y por los ácidos grasos provenientes de la dieta. Todos juegan un importante rol en el desarrollo de la NAFLD. La mayor contribución tanto al *pool* plasmático cuanto al hepático la hacen los ácidos grasos libres del plasma que provienen de la lipólisis del tejido adiposo. El hígado toma los ácidos grasos libres del *pool* circulante y la velocidad a la que lo hace depende sólo de la concentración de los mismos. Es más, la captación hepática continúa más allá del contenido hepático de ácidos grasos y triglicéridos. En los pacientes con NAFLD la segunda contribución la hace la síntesis de *novo*, que es la que más varía entre individuos saludables o con NAFLD. La tercera contribución la hacen los ácidos grasos provenientes de la dieta y su proporción depende de la cantidad ingerida, siendo muchas veces la dieta alta en grasas

la que se utiliza en modelos animales para provocar desarrollo de NAFLD²⁴.

La lipogénesis de *novo* es el proceso por el cual los lípidos se sintetizan endógenamente a partir de los carbohidratos. El proceso involucra tres pasos secuenciales: la síntesis de ácidos grasos, su elongación y/o desaturación y su ensamble en triglicéridos. Los carbohidratos de la dieta, ya sea glucosa o fructosa, son metabolizados en el citoplasma hasta la producción de piruvato, el cual entra a la mitocondria para transformarse en acetil-CoA y de esta forma ingresa en el denominado ciclo de Krebs, cuya función es la producción de energía. Cuando los depósitos de energía están llenos, los intermediarios del ciclo de Krebs se acumulan y el citrato se transporta al citoplasma donde se convierte primero en acetil-CoA y luego en malonil-CoA, iniciando la lipogénesis de *novo*. El malonil-CoA es la fuente de carbono primario utilizado por la enzima ácido graso sintetasa secuencialmente para la síntesis endógena de ácidos grasos, formándose finalmente el ácido palmítico, un ácido graso saturado de 16 carbonos, que es el producto principal de la síntesis endógena. Posteriormente el ácido palmítico puede ser elongado para dar esteárico y ambos pueden ser desaturados para dar ácido palmitoleico y oleico, dos ácidos grasos monoinsaturados. Una vez que los ácidos grasos son sintetizados, elongados y desaturados pueden ser esterificados con glicerol para formar primero un monoglicérido, luego un 1,2-diglicérido y finalmente un triglicérido. El último ácido graso que se incorpora es preferentemente un insaturado, como el oleico, debido a que su doble enlace *cis* se orienta hacia afuera del corazón del triglicérido. Este paso es crítico debido a que la acumulación hepática de diglicéridos se asocia a resistencia insulínica, más que a la acumulación de triglicéridos bioquímicamente más inertes. Aparentemente el aumento de los diglicéridos activa mecanismos que dañan al receptor de insulina, como la activación de la *protein kinase C*. Muchos sugieren que el oleico protege contra la lipotoxicidad del palmitato por promover la síntesis de triglicéridos. Existen evidencias de que la concentración de diglicéridos está aumentada en pacientes con NAFLD²⁴.

Se ha comprobado que el origen de los lípidos hepáticos sigue un patrón muy similar al de los triglicéridos de las VLDL. Donnelly, al realizar estudios con isótopos estables en pacientes con NAFLD, estableció la contribución de los posibles orígenes a los lípidos hepáticos: 59% proviene de la reesterificación de los ácidos grasos libres circulantes, 26% de la lipogénesis

de *novo* y 15% de la dieta. En los TG-VLDL circulantes las proporciones fueron similares: 62, 23 y 15% respectivamente. La lipogénesis de *novo* fue la que había experimentado el mayor cambio, ya que en individuos saludables se estima que es menor a un 5% y alcanza alrededor del 10% en obesos con hiperinsulinemia^{27,28}.

Lambert también estudió el origen de los lípidos hepáticos en pacientes obesos con y sin NAFLD, y encontró que la mayor contribución la hacían los ácidos grasos provenientes de la lipólisis en ambos tipos de pacientes, pero la mayor diferencia entre unos y otros era una lipogénesis de *novo* 3,5 veces mayor en los individuos con NAFLD²⁹. Otros estudios también sostienen que la lipogénesis de *novo* constituye la anomalía dominante en la NAFLD; en un estudio la sobrealimentación con carbohidratos por tres semanas aumentó los lípidos hepáticos en un 27%, mientras que el peso corporal aumentó sólo un 2%; por el contrario, siguiendo seis meses una dieta hipocalórica, los mismos individuos perdieron 25% de la grasa hepática y el peso corporal bajó un 4%³⁰.

Mientras las dietas ricas en grasas y fructosa contribuyen al desarrollo de la NAFLD, la fructosa por sí misma potencia su propio metabolismo a través de la sobrerregulación de la fructoquinasa hepática. Además sobrerregula enzimas involucradas en la lipogénesis de *novo* más estrechamente de lo que lo hace la ingesta de grasa. Se ha reportado aumento de la actividad de las enzimas acetil-CoA carboxilasa, ácido graso sintetasa y esteroil-CoA desaturasa^{24,31}.

Estudios realizados en individuos con y sin NAFLD, en los que se estudió la dieta que consumían y a los que se les realizó una biopsia hepática, hallaron que el consumo de fructosa en los pacientes con NAFLD era entre dos y tres veces mayor que en los individuos control. Además en los hepatocitos de los pacientes con NAFLD se encontró una mayor actividad de fructoquinasa, así como también una mayor actividad de la enzima ácido graso sintetasa involucrada en la lipogénesis de *novo*³¹.

La insulina promueve la lipogénesis de *novo* a través de la activación de los principales reguladores transcripcionales lipogénicos, que inducen la cascada de genes necesarios para la lipogénesis de *novo*, como son la SREBP1c (proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides) y ChREBP (proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos). La fructosa puede activar, independientemente de la insulina, al factor SREBP1c y probablemente al ChREBP en el hígado al estimular la lipogénesis de *novo*^{24,32-34}.

Otra causa de aumento de TG es que, además de favorecer la síntesis de ácidos grasos, simultáneamente

la fructosa inhibe la oxidación de los lípidos hepáticos y favorece la reesterificación y síntesis de TG. Al estar aumentada la lipogénesis, los altos niveles de malonil-CoA reducen la entrada de ácidos grasos a la mitocondria, por inhibición de la carnitín palmitoil transferasa, limitando por ende la oxidación de ácidos grasos en el hígado. Esto asegura que no ocurran ciclos fútiles de síntesis y degradación simultáneas. Existen evidencias que la oxidación neta de ácidos grasos, medida por calorimetría indirecta, disminuyó un 38% con el consumo de fructosa en individuos con exceso de peso, pero no cambió cuando consumían glucosa^{7,35}.

Por lo tanto, el consumo de fructosa puede aumentar los niveles de lípidos hepáticos por activación de la lipogénesis de *novo* vía aumento de sustrato y vía SREBP-1c y además por inhibición de la oxidación hepática de ácidos grasos endógenos y exógenos.

Es de destacar que la actividad lipogénica se duplicó con el consumo de 0,5 g de fructosa/kg comparado con el consumo de 0,8 g de glucosa/kg. Sin embargo, la actividad lipogénica se triplicó con el consumo de 0,5 g fructosa/kg + 0,5 g glucosa/kg, comparado con el consumo de 0,5 g fructosa/kg. Estos resultados reafirman el hecho de que la fructosa estimula la captación hepática de glucosa. Por ende, el consumo prolongado de sacarosa o JMAF resultaría en un aumento de la lipogénesis de *novo* mayor que el que ya se esperaría por el consumo de fructosa⁷.

En pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico la mayor proporción de los lípidos hepáticos proviene de la esterificación de los ácidos grasos libres del plasma -provenientes de la lipólisis-, le sigue la lipogénesis de novo y en tercer lugar la ingesta de grasas. Además está inhibida la oxidación de los ácidos grasos.

La mayor diferencia entre los individuos con o sin NAFLD es una lipogénesis de novo muy superior en los individuos con NAFLD (25% vs 5%).

La fructosa dietaria aumenta los niveles de las enzimas involucradas en la lipogénesis de novo por aumento de sustrato y por activar la proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides SREBP1c, uno de los factores de transcripción que desencadena la lipogénesis de novo.

La actividad lipogénica es mayor con fructosa que con glucosa, pero es aún mayor con el consumo simultáneo de ambos azúcares.

Un balance energético positivo es, en general, una condición necesaria para el desarrollo de NAFLD.

Fructosa e hiperuricemia

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas, componentes de los ácidos nucleicos. Estudios en humanos indicaron que altas concentraciones de ácido úrico pueden constituir un potencial intermediario en el desarrollo de hipertensión³⁶, diabetes^{37,38}, síndrome metabólico³⁹, obesidad⁴⁰ y enfermedad renal⁴¹. Incluso hay quienes lo consideran un marcador independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular⁴².

La fructosa es el único azúcar que aumenta la producción de ácido úrico, y cuando se la administra en forma endovenosa hay un incremento de la concentración del ácido úrico sérico y urinario. El efecto hiperuricémico es dosis dependiente y la infusión de fructosa necesita ser mayor a 0,5 g/kg/h para causar una hiperuricemia detectable. Es más, el efecto es fructosa específico debido a que infusiones comparables de glucosa y galactosa no producen aumento en la concentración de ácido úrico^{44,45}.

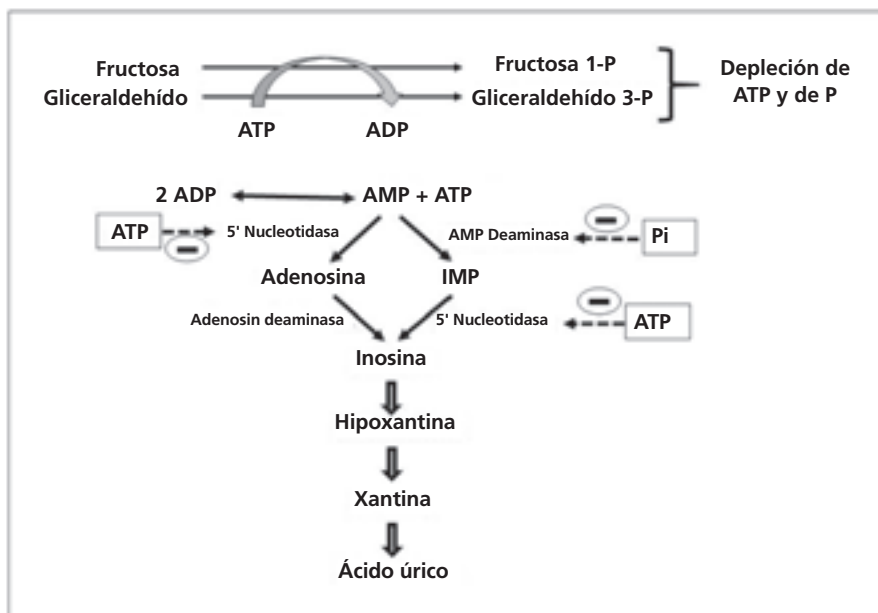
El efecto de la ingestión oral de fructosa en dosis de 1 g/kg se estudió en individuos saludables, individuos con gota y en niños hijos de padres con gota. Se observó hiperuricemia en todos los grupos, pero fue más marcada y prolongada en aquellos con gota o descendientes de padres con gota. Individuos que consumieron más del 18% de la energía como sacarosa (9% como fructosa) mostraron un significativo aumento del ácido úrico⁴⁵. Estos resultados sugieren que la ingesta media de fructosa o sacarosa en una dieta mixta podría ser suficiente para provocar hiperuricemia en individuos normales.

Nguyen en un estudio realizado en 4.867 adolescentes provenientes de la cohorte del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 1999-2004, comparó los niveles de ácido úrico en aquellos que consumían 36 onzas/día o más de bebidas azucaradas (alrededor de 1 litro e incluían jugos y polvos reconstituidos) respecto de aquellos que no consumían y observó un incremento pequeño pero significativo de 0,18 mg/dl en los primeros ($P < 0,01$)⁴⁶. Livesey considera que no hay efecto hasta 100 g/día en individuos normales, pero que deben tener mayor control aquellos con antecedentes de gota¹¹.

El estudio más representativo es probablemente el de Choi, que analizó la aparición de gota en 46.393 varones provenientes del Estudio de Profesionales de la Salud a los que se siguió durante 12 años, y observó un riesgo relativo de 1,29 en aquellos que consumían habitualmente 5-6 porciones de bebidas azucaradas/semana, de 1,45 en los que consumían

una porción/día y de 1,85 en los que consumían dos o más porciones/día, en todos los casos comparando con aquellos que consumían 1 porción/mes. Cuando se dividió al grupo en quintiles de consumo de fructosa se obtuvieron riesgos relativos de 1,29, 1,41, 1,84 y 2,02 para los quintiles 2° a 5° respecto del primero⁴⁷.

La explicación de por qué la administración de fructosa conduce a un aumento en la formación del ácido úrico parte de la falta de control de la fosforilación de la fructosa. En la Figura 1 se esquematiza el aumento de la síntesis de ácido úrico a partir de fructosa^{45,48}.



Secuencia de eventos que conducen a la formación de ácido úrico luego de la administración de fructosa. En primer lugar ocurre su rápida fosforilación a fructosa-1-P que provoca la depleción de ATP y Pi. La disminución de ATP y de Pi también ocurre por la utilización de éstos en la fosforilación del gliceraldehído a gliceraldehído-3-P. La depleción de ATP y de Pi lleva a la quita de la inhibición que estos compuestos normalmente realizan sobre las enzimas AMP deaminasa y 5' nucleotidasa que conducen a la degradación de la adenosina monofosfato (AMP) a inosina monofosfato (IMP) y posteriormente a inosina, para terminar en la formación de ácido úrico. Además, la disminución de los nucleótidos de adenosina estimula su síntesis formándose IMP pero al estar activada la 5' nucleotidasa se degrada en lugar de continuar la síntesis lo que contribuye también a la síntesis de ácido úrico.

Figura 1: Producción de ácido úrico a partir de la metabolización de fructosa.

Estudios en humanos indicaron que altas concentraciones de ácido úrico pueden constituir un potencial intermediario en el desarrollo de hipertensión, diabetes, síndrome metabólico, obesidad y enfermedad renal, y ser un marcador independiente del riesgo de enfermedad cardiovascular. Se reconoce que la fructosa favorece la producción de ácido úrico. El efecto es fructosa específico porque el consumo de glucosa o de galactosa no produce dicho aumento. El efecto es dosis dependiente y es mayor en individuos con antecedentes familiares de gota.

Fructosa e hipertensión arterial

Numerosos estudios demostraron que el consumo de fructosa tiene relación con la hipertensión arterial.

De todos los mecanismos propuestos^{49,50}, el nexo más aceptado entre fructosa e hipertensión es el aumento del ácido úrico que, según algunas publicaciones, en valores elevados constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión^{12,38,43,46,51}. El aumento del ácido úrico en circulación inhibe la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), resultando en una disminución de la concentración de óxido nítrico en las células vasculares. El óxido nítrico es un relajante endógeno del músculo liso vascular, por lo que su depleción por urato resulta en hipertensión. Además el ácido úrico puede aumentar la presión arterial al activar el sistema renina-angiotensina.

En el trabajo de Nguyen, mencionado anteriormente, el consumo de aproximadamente 1 litro de bebidas azucaradas se asoció a un aumento de 0,17 z-score de la presión arterial sistólica en adolescen-

tes⁴⁶. Así también, Chen encontró que la reducción en el consumo de una bebida azucarada por día provocaba una disminución de 1,8 mmHg de presión sistólica y de 1,1 mmHg de presión diastólica⁵².

Brown estudió el efecto de una dosis única de 60 g de fructosa respecto de la misma cantidad de glucosa, administrados en 500 ml de bebida, sobre la presión arterial de jóvenes saludables durante las siguientes 2 hs. Observó curvas de presión sistólica y diastólica significativamente mayores luego del consumo de fructosa⁵³. Johnson interpretó que los tiempos de elevación coincidieron con los de elevación de ácido úrico³⁸.

En el estudio *International Study of Macro/Micronutrients and Blood Pressure* (INTERMAP) se analizaron 2.696 individuos de entre 40 y 59 años y se concluyó que el consumo de 355 ml/día o más de bebidas azucaradas se asoció a 1,1 mmHg más de presión sistólica ($p < 0,01$) y 0,4 mmHg más de presión diastólica ($p < 0,05$)⁵⁴.

Jalal analizó 4.528 adultos sin antecedentes de hipertensión de NHANES 2003-2006 y concluyó que la ingesta de fructosa de 74 g/día o más (2,5 latas de gaseosa) aumentó un 26% el riesgo de presión arterial $\geq 135/85$, un 30% de PA $\geq 140/90$ y 77% de PA $\geq 160/100$ ⁵⁵.

En un metaanálisis que incluyó 12 estudios de intervención, Te Morenga concluyó que el efecto de la ingesta de azúcares sobre la presión arterial fue mayor en los estudios de ocho semanas o más de duración, en los que se observó un aumento medio de 6,9 mmHg en la presión sistólica ($P < 0,001$) y 5,6 mmHg en la presión diastólica ($P = 0,0005$). La relación fue independiente del efecto de los azúcares sobre el peso corporal¹². Estos resultados adquieren relevancia ya que se ha demostrado que una modesta reducción de la presión arterial de 3-6 mmHg de presión sistólica o 1-4 mmHg de presión diastólica en el largo plazo

se asocia a disminuciones de 20-30% del riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca coronaria, eventos cardiovasculares y muerte⁵⁶.

Respecto de la importancia del mecanismo que involucra el aumento del ácido úrico sobre la hipertensión arterial, es ilustrativo el trabajo de Pérez Pozo, que estudió el efecto de 200 g de fructosa/día durante dos semanas, con o sin consumo de allopurinol, un inhibidor de la síntesis del ácido úrico. Observó un aumento de 7 ± 2 mmHg en la presión sistólica y 5 ± 2 mmHg en la presión diastólica en el grupo que no recibía allopurinol, pero la administración del medicamento previno el aumento de la presión arterial⁵⁷.

*Existen evidencias que el consumo de fructosa puede producir aumento de la presión arterial en una relación dosis dependiente.
La presión arterial sistólica sufre mayores aumentos que la presión arterial diastólica.
El nexa más aceptado entre fructosa e hipertensión es el aumento de la producción del ácido úrico.*

Fructosa y obesidad

La relación entre el consumo de azúcares añadidos y el desarrollo de obesidad siempre ha sido controvertida. Bray relaciona el incremento del consumo de JMAF con la epidemia de obesidad, sobre todo por el consumo de bebidas endulzadas con azúcares (BEA)⁵⁸⁻⁶⁰.

Sin embargo, a partir del año 2000 el consumo de azúcares parece haber disminuido considerablemente en Estados Unidos pero la prevalencia de obesidad ha seguido en aumento (Tabla 1). Esto permite concluir que el desarrollo de la obesidad es multifactorial y parece relacionarse con diversos cambios en el medio ambiente.

Años	Prevalencia de sobrepeso y obesidad (%)	Ingesta estimada de azúcares agregados (% de energía diaria)	Consumo estimado de edulcorantes calóricos (kcal/d)	Ingesta estimada de JMAF (kcal/d)
1971-1974	46,5	s/d	411	7
1976-1980	46,5	13,1	409	36
1988-1994	55,9	13,5	448	170
1999-2000	64,5	18,1	502	211
2007-2008	68,0	14,6	457	189
2009-2010	68,7	s/d	440	169

Fuente: Ref. 69.

Tabla 1: Prevalencia de sobrepeso/obesidad y su relación con el consumo estimado de azúcar en la dieta.

White se opone a la “hipótesis de la fructosa” que alega que la fructosa juega un papel único y causal en muchos de los problemas de salud de Estados Unidos, y concluye que el consumo de fructosa en los niveles habituales no causa efectos diferentes de otros azúcares⁶¹.

Teniendo en cuenta los diferentes efectos fisiológicos de los azúcares, podría suponerse que también tienen un efecto diferente sobre el apetito y la saciedad. Se han propuesto dos posibles mecanismos que podrían explicar por qué la fructosa puede provocar menor saciedad que dosis equivalentes de glucosa o almidones:

1) La fructosa provoca a corto plazo una respuesta glucémica más baja en comparación con una cantidad equivalente de glucosa debido al índice glucémico (IG) más de cinco veces más bajo⁴⁸. Los alimentos con alto IG dan señal inmediata de saciedad, sin embargo los alimentos con bajo IG pueden prolongar la saciedad entre comidas. La fructosa se absorbe más lentamente que la glucosa, lo que prolongaría el efecto saciígeno más que los azúcares con alto IG.

2) El consumo de fructosa podría promover el aumento de peso porque no estimula la secreción de insulina y en consecuencia la producción de leptina por los adipocitos. Tanto los estudios a corto^{48,62,63} como a largo plazo⁶⁴ demuestran que las comidas acompañadas de bebidas endulzadas con fructosa no aumentan la leptina circulante, mientras que aquellas endulzadas con glucosa sí lo hacen. La leptina actúa junto con la insulina en el hipotálamo para regular la ingesta de alimentos y el metabolismo energético a través de sistemas de neuropéptidos incluyendo neuropéptido-Y y melanocortinas⁶⁵.

En consecuencia es posible que en comparación con una dieta isocalórica de alto contenido en almidón o glucosa, una dieta con alto contenido de fructosa no estimule la producción de leptina, lo que conduce a un menor gasto energético y a un aumento del peso corporal^{4,8,66}.

El sabor dulce de la fructosa en relación a la glucosa puede ser otro mecanismo potencial para explicar las respuestas diferenciales de fructosa frente a la glucosa en los centros hedónicos. Estudios de imágenes cerebrales demostraron que el sabor dulce activa las vías del cerebro implicadas en la recompensa y la motivación⁶⁷.

En investigaciones en ratas, después de dos se-

manas de beber soluciones de agua con diferentes azúcares, todas aumentaron su ingesta calórica total en comparación con el grupo control que sólo recibió agua y comida para ratas. Las que bebieron azúcar presentaron niveles séricos elevados de ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol. Además el consumo de soluciones de azúcar produjo un aumento de la leptina sérica y disminución del PYY (péptido intestinal Y). Luego de beber fructosa los niveles de grelina aumentaron en comparación con la glucosa, sacarosa o agua. El aumento de los niveles de grelina y la disminución de los niveles de PYY después de dos semanas sugieren que las ratas recibieron señales de seguir comiendo⁶⁸.

Una comida que contiene fructosa produce menor supresión de la hormona grelina orexigénica y menos aumento de la insulina circulante y leptina, hormonas de la saciedad, que una comida que contiene una cantidad equivalente de glucosa.

Pese a lo señalado, cuando se analiza el efecto del consumo de azúcares sobre el aumento de peso se observa que las calorías del azúcar no inciden de manera diferente a otras fuentes de calorías⁶⁹.

En revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos publicados, Te Morenga⁷⁰ y Sievenpiper⁷¹ estudiaron si el intercambio isocalórico de sacarosa o fructosa pura con otros macronutrientes puede afectar el peso corporal en adultos. En ambos análisis no se demostró ningún efecto significativo sobre el peso corporal^{70,71}.

Te Morenga⁷⁰ y Malik⁷² también realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de estudios de cohortes, donde los sujetos completaron un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos para determinar consumos específicos. Los resultados indicaron que la mayoría de los estudios mostró una asociación significativamente positiva entre la ingesta de azúcar y varias medidas de peso corporal. Pero los mismos demostraron alta heterogeneidad y sesgo de publicación, y cuando se ajustó la energía total consumida, la relación una vez positiva ya no era significativa.

La asociación positiva entre el consumo de azúcar y el peso corporal podría deberse al exceso de calorías y no a un efecto único del azúcar.

Bebidas endulzadas con azúcar (BEA)

Se definen a las BEA como las bebidas con azúcares añadidos (fundamentalmente sacarosa y JMAF) con exclusión de la leche y los jugos de fruta naturales⁷³.

El consumo de BEA generalmente se vincula a un exceso en la ingesta calórica y aumento de la prevalencia de obesidad. Se ha postulado que las calorías de las BEA tienen poco efecto sobre la saciedad y hay una compensación incompleta de las calorías líquidas en las comidas posteriores, por lo tanto conducen fácilmente a un exceso de consumo⁷⁴. Por otro lado, se ha planteado que los azúcares añadidos en las BEA desplazan alimentos fuente de principios nutricionales necesarios diariamente⁷⁵.

Los alimentos líquidos pueden tener un efecto diferente sobre la saciedad y la ingesta en comparación con los alimentos sólidos. Una explicación para esta diferencia es la ausencia de masticación con la ingestión de bebidas, que puede producir una disminución de las respuestas pancreáticas endocrinas y exocrinas en comparación con la ingestión de alimentos sólidos. Las bebidas también se vacían desde el estómago a un ritmo mayor que los alimentos sólidos y pueden inducir señales más débiles de inhibición de la ingesta de alimentos en el tracto gastrointestinal⁷⁶.

Sin embargo varios estudios concluyen que hay poca evidencia de que las BEA causen más obesidad que cualquier otra fuente de energía, la evidencia de aumento de peso relacionado con BEA es débil; hacen falta más estudios de intervención, con suficiente duración^{77,78,79,80}.

En nuestro país, particularmente en los grupos más pobres de la sociedad, se observa una ingesta baja en nutrientes críticos y alta en riqueza calórica, provistas principalmente por azúcares de gaseosas y bebidas, hecho consistente con el aumento del sobrepeso y la obesidad que se observa en esos estratos. Entre 1997 y 2013 el consumo de frutas se redujo casi a la mitad, de 155 g a 92 g por día. En ese lapso se duplicó el consumo de gaseosas y jugos de medio a un vaso por día, y en los hogares de menores ingresos se cuadruplicó⁸¹.

Además de mencionar las posibles implicancias de los azúcares añadidos principalmente en las bebidas, el Grupo plantea la necesidad de hacer estudios en relación al consumo de mate dulce tan usual en nuestro país.

Las BEA constituyen una fuente calórica importante que puede incidir en el aumento de peso, independientemente del tipo de azúcar que aporten.

No hay evidencia directa de que el azúcar por sí mismo, en forma líquida o sólida, cause un aumento en el apetito o disminuya la saciedad.

Dado el origen multifactorial de la obesidad, y a diferencia de otras enfermedades analizadas previamente, los resultados hallados sobre la relación entre fructosa y obesidad no son concluyentes; lo que más influencia tendría es el total de calorías.

Fructosa e insulinoresistencia

Evidencia observacional

Datos ecológicos sugieren que la disponibilidad de azúcares se asocia independientemente con un aumento de la prevalencia de la diabetes tipo 2, incluso después del ajuste para otras covariables. El riesgo de diabetes fue 11 veces más alto por cada 150 kcal por persona por día de aumento de azúcar vs 150 kcal por persona por día en el total de calorías^{82,83}.

Entre los azúcares, la disponibilidad de JMAF predijo de forma independiente una mayor prevalencia de diabetes, incluso cuando se ajusta para la obesidad y el total azúcar y calorías⁸⁴. Debido a que el JMAF puede tener hasta un 50% de fructosa, la sugerencia es que la fructosa añadida es el resto que induce resistencia a la insulina⁵, particularmente perjudicial para promover diabetes⁸⁵.

La fructosa se encuentra naturalmente en alimentos como frutas y vegetales, y el consumo de estos alimentos protege contra la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, además de relacionarse con la disminución de la mortalidad prematura^{86,87}. La diferencia puede darse por la matriz del alimento y la concentración. En la fruta la concentración de fructosa es baja y se acompaña de agua, antioxidantes y otros constituyentes del alimento entero.

Estudios observacionales encontraron que el consumo de bebidas azucaradas se asocia a diabetes tipo 2, obesidad abdominal y síndrome metabólico^{74,82,88}; asociaciones más fuertes se observan en estudios de más larga duración⁸⁹, y revisiones sistemáticas y metaanálisis corroboran estos efectos adversos⁹⁰. Inclusive el jugo de fruta 100% proporciona una alta concentración de fructosa eliminada de su contexto biológico habitual (fruta entera). El

consumo de jugo de frutas se asocia positivamente con riesgo de diabetes tipo 2 (Cuadro 1), una precaución a tener en cuenta ya que una porción de jugo natural se considera reemplazo de una porción de fruta en las Guías Alimentarias⁹¹.

Evidencia clínica

Un ensayo humano investigó el intercambio isocalórico de almidón por sacarosa entre individuos con tolerancia normal a la glucosa. Cuando la sacarosa fue proporcionada en un "patrón de mordisqueo" (pequeñas dosis a intervalos frecuentes a lo largo del día), no se observó aumento estadísticamente significativo en la insulina, lo que sugiere (como en el caso de la diferencia entre los alimentos procesados y la fruta) que la dosis y el contexto son importantes.

Por otra parte, entre adultos que ya eran resistentes a la insulina la substitución de almidón por sacarosa provocó un detrimento más evidente. Se produjo aumento en la insulina sérica en ayunas, de la relación insulina/glucosa y de la respuesta de la insulina a una carga dada. Estos resultados indican que la alimentación con sacarosa produce cambios indeseables en varios de los parámetros asociados con la tolerancia a la glucosa⁹².

Cómo la sacarosa y el jarabe de maíz alto en fructosa causan diabetes tipo 2

- 1) Aumento de la acumulación de grasa en el hígado y posterior resistencia a la insulina hepática.
- 2) Incremento de la liberación de ácidos grasos libres a partir de VLDL, la acumulación de lípidos intramiocelulares y la resistencia a la insulina del músculo esquelético.
- 3) Disminución de la adenosina trifosfato celular que conduce a la reducción de la unión celular de insulina y una posible reducción del número de receptores de insulina.
- 4) Aumento de la inflamación y el estrés oxidativo que conduce al daño de las células b y reduce la secreción de insulina.

Fuente: Ref. 93.

Cuadro 1: Secuencia de eventos que conduce al aumento de la probabilidad de diabetes mellitus tipo 2 por consumo de fructosa.

Fructosa y diabetes

A principios de 1960 la fructosa se consideró bene-

ficiosa en la alimentación del diabético por ser un monosacárido que estimula menos la secreción de insulina y produce menores niveles de glucemia postprandial. De hecho existen experiencias clínicas administrando pequeñas cantidades de fructosa en la prueba oral de tolerancia a la glucosa y en forma aguda se demuestra la disminución de la respuesta glucémica en adultos con diabetes 2 y es un efecto que se logra sin aumento de la secreción de insulina^{96,97}.

Sin embargo, más recientemente, los resultados de estudios experimentales en modelos animales y de ensayos de alimentación a corto plazo en seres humanos sugieren que una mayor ingesta de fructosa contribuye a la resistencia a la insulina.

Una revisión y metaanálisis sobre la asociación del consumo de fructosa y los componentes del síndrome metabólico (SM) en estudios humanos, revisó más de 3.000 publicaciones de las que fueron excluidas los trabajos que utilizaron fructosa presente naturalmente en alimentos (frutas) y los que usaron sacarosa. El metaanálisis se hizo sobre 15 publicaciones y concluyó que el consumo de fructosa de alimentos industrializados tiene influencia negativa sobre varios componentes del síndrome metabólico. En la discusión se aclara que está demostrado que la fructosa de vegetales y frutas, por su capacidad antioxidante, mejora algunos componentes del SM como presión arterial, lípidos, resistencia a la insulina y BMI⁹⁸. Cabe destacar que tal como se mencionó anteriormente, los efectos de la sacarosa no difieren de los del JMAF.

Una sistemática revisión y metaanálisis de trabajos controlados sobre el efecto de la fructosa sobre el control glucémico en diabéticos publicada recientemente, concluyó que el intercambio isocalórico con fructosa de otros carbohidratos mejora el control glucémico, equivalente a una disminución de 0,53% en la HbA1c, sin afectar los niveles de insulina en personas con diabetes. El efecto se observó en una dosis de amplio rango (20 a más de 100 gramos/día). Sin embargo, los trabajos son de corto seguimiento (menos de 12 semanas) y las muestras pequeñas y de mala calidad de ensayo como para sopesar el beneficio glucémico con los efectos metabólicos adversos⁹⁹.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) en su *Position Statement* del año 2014 arribó a las siguientes conclusiones¹⁰⁰:

- La fructosa consumida como "fructosa libre" (por ejemplo, como aparece naturalmente en algunas frutas) podría resultar en un mejor control

glucémico comparado con cantidades isocalóricas de sacarosa o almidón (evidencia B) y no parecería tener un efecto negativo sobre los triglicéridos siempre y cuando no se consuma en exceso $\geq 12\%$ de la ingesta calórica total- (evidencia C).

- Los individuos con diabetes deberían limitar o evitar el consumo de bebidas endulzadas con azúcares (incluyendo JMAF y sacarosa) para reducir el riesgo de ganancia de peso y empeoramiento del perfil de riesgo cardiometabólico (evidencia B).

La misma Asociación, en la *Position Statement* de 2016¹⁰¹, concluyó:

- Las personas con diabetes y en riesgo deben evitar las bebidas azucaradas con el fin de controlar el peso, reducir su riesgo de ECV y de hígado graso (evidencia B); también deben reducir al mínimo el consumo de alimentos que contengan sacarosa que tienen la capacidad para desplazar opciones de alimentos más saludables y con más nutrientes (evidencia A).

Por su parte, la Asociación Canadiense de Diabetes expuso en su Guía Clínica de Terapéutica Nutricional¹⁰² que el consumo limitado de fructosa agregada en reemplazo de iguales cantidades de otras fuentes de carbohidratos (principalmente almidón y sacarosa) es poco probable que tenga un efecto deletéreo sobre el peso corporal, tensión arterial o los niveles de ácido úrico, con un posible descenso de la HbA1c en la mayoría de las personas con diabetes. De todas maneras, cuando la ingesta supera los 60 g día o el 10% del valor calórico total podría haber un incremento leve de los niveles de triglicéridos.

Plantea, además, que la fructosa proveniente de las frutas en un nivel promedio de 60 g día disminuye el peso corporal sin efectos adversos sobre los lípidos, presión sanguínea, ácido úrico e insulinoresistencia, comparado con dietas hipocalóricas bajas en fructosa en diabéticos con sobrepeso. La selección de frutas de bajo índice glucémico sobre las de alto índice glucémico como fuente de fructosa presenta, incluso, beneficios sobre la glucemia sin afectar otros parámetros.

En las Guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia, en su edición 2013¹⁰³ con respecto a fructosa, se afirmó:

- La ingesta diaria de fructosa no debe superar los 60 g. Para no superar este umbral, se recomienda ingerir sólo la fructosa presente en las frutas (recomendación de consenso).

No hay necesidad de agregar fructosa o azúcares agregados a la alimentación; al reducir la ingesta al 5% de las calorías totales, como sugiere ahora la OMS¹⁰⁴, está demostrado que mejora la tolerancia a la glucosa en humanos y disminuye la prevalencia de diabetes y los desórdenes metabólicos que la preceden y acompañan.

CONCLUSIONES

En animales y seres humanos la sustitución isocalórica de almidón (cadenas de glucosa) por sacarosa (glucosa y fructosa) produce: 1) aumento de los niveles de insulina en ayunas; 2) reducción de la sensibilidad a la insulina; 3) incremento de las concentraciones de glucosa en ayunas; 4) aumento de las respuestas de glucosa e insulina a una carga de sacarosa; 5) reducción del enlace insulina-receptor⁹³.

La respuesta biológica al consumo de fructosa pudo ser una adaptación del hombre primitivo que encontraba fructosa rara vez y en bajas concentraciones en la forma de la fruta madura. La misma respuesta biológica es maladaptativa cuando la fructosa se encuentra frecuentemente y en altas concentraciones como el azúcar añadido en alimentos⁹⁴.

Al limitar el azúcar a 5 ó 10% de la ingesta calórica total, los efectos nocivos del azúcar, particularmente la fructosa, sobre la resistencia a la insulina podrían minimizarse.

La reducción del consumo de fructosa puede proteger contra la diabetes y sus complicaciones, incluyendo mortalidad temprana por causas cardiovasculares⁹⁵.

REFERENCIAS

1. Zago L, Zugasti B, Zuleta A, Presner N, Lobbe V, De la Plaza M. Análisis crítico del consumo de fructosa. Parte I. La fructosa en la alimentación. Aspectos metabólicos. Actualización en Nutrición 2017; 18: 26-36.
2. Schaefer EJ, Gleason JA, Dansinger ML. Dietary fructose and glucose differentially affect lipid and glucose homeostasis. J Nutr 2009; 139: 1257S-1262S.
3. Stanhope KL, Griffen SC, Bair BR, Swarbrick MM, Keim NL, Havel PJ. Twenty-four-hour endocrine and metabolic profiles following consumption of high-fructose corn syrup-, sucrose-, fructose-, and glucose-sweetened beverages with meals. Am J Clin Nutr 2008; 87(5): 1194-1203.
4. Stanhope KL, Havel PJ. Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose or high-fructose corn syrup. Am J Clin Nutr 2008; 88 (suppl): 1733S-7S.
5. Stanhope K, Schwarz J, Keim N, Griffen S, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened beverages increases visceral adiposity and lipids, and decreases insulin sensitivity in overweight/ obese humans. J Clin Invest 2009; 119: 1322-1334.

6. Stanhope KL, Bremer AA, Medici V, Nakajima K, Ito Y, Nakano T, et al. Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1596-E1605.
7. Stanhope KL. Role of fructose-containing sugars in the epidemics of obesity and metabolic syndrome. *Ann Rev Med* 2012; 63: 329-343.
8. Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016; 53(1): 52-67.
9. Swarbrick M, Stanhope K, Elliott S, et al. Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks increases postprandial triacylglycerol and apolipoprotein-B concentration in overweight and obese women. *Br J Nutr* 2008; 100 (5): 947-952.
10. 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* 2008; 88:1419-1437.
11. Livesey G. Fructose ingestion: dose-dependent responses in health research. *J Nutr* 2009; 139: 1246S-1252S.
12. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr* 2014; 100:65-79.
13. Duffey KJ, Gordon-Larsen P, Steffen LM, et al. Drinking caloric beverages increases the risk of adverse cardiometabolic outcomes in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 954-959.
14. Kolderup A, Svihus B. Fructose metabolism and relation to atherosclerosis, type 2 diabetes, and obesity. *J Nutr Metab* 2015; 823081. doi: 10.1155/2015/823081.
15. Rizkalla SW. Health implications of fructose consumption: a review of recent data. *Nutr & Metab* 2010; 7: 82-98.
16. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipemia. *Nutrition & Metabolism* 2005; 2: 5. doi: 10.1186/1743-7075-2-5.
17. Bantle JP. Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes. *J Nutr* 2009; 139:1263S-1268S.
18. Hofmann S, Tschöp M. Dietary sugars: a fat difference. *J Clin Invest* 2009; 119: 1089-1092.
19. Ludwig DS. Examining the health effects of fructose. *JAMA* 2013; 310: 33-34.
20. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fibre, fat, fatty acids, cholesterol, and protein and amino acids. Food and Nutrition Board. Washington DC. National Academy Press; 2002.
21. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Informe de una consulta mixta de expertos OMS/FAO. OMS, Serie de Informes Técnicos 916. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 2003.
22. Nota informativa sobre la ingesta de azúcares recomendada en la directriz de la OMS para adultos y niños. Organización Mundial de la Salud, 2015.
23. Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(5): 1128-1134.
24. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1282-1293.
25. Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 863-869.
26. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1388-1393.
27. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1343-1351.
28. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Senturk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1166-1172.
29. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 726-735.
30. Sevastianova K, Santos A, Kotronen A, et al. Effect of short-term carbohydrate overfeeding and long-term weight loss on liver fat in overweight humans. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 727-734.
31. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 48: 993-999.
32. Samuel VT. Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2011; 22: 60-65.
33. Rutledge AC, Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutr Rev* 2007; 65: S13-S23.
34. Moore JB, Gunn PJ, Fielding BA. The role of dietary sugars and de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2014; 6: 5679-5703. doi:10.3390/nu6125679.
35. Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, et al. Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks reduces net fat oxidation and energy expenditure in overweight/ obese men and women. *Eur J Clin Nutr* 2011; doi:10.1038/ejcn.2011.159.
36. Dyer AR, Liu K, Walsh M, Kiefe C, Jacobs DR Jr, Bild DE. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: The CARDIA Study. *Journal of Human Hypertension* 1999; 13: 13-21.
37. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tataka K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(6): 523-530.
38. Johnson RJ, Pérez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sánchez-Lozada LG, Feig DI, Shafiq M, Segal M, Glassock RJ, Shimada M, Roncal C, Nakagawa T. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocrine Reviews* 2009; 30: 96-116.
39. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115: 2526-2532.
40. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42: 474-480.
41. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001 24(6): 691-697.
42. Gagliardi ACM, Miname MH, Santos RD. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009; 202: 11-7.

43. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 899-906.
44. Narins RG, Weisberg JS, Meyers AR. Effects of carbohydrates on uric acid metabolism. *Metabolism* 1974; 23: 455-465.
45. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 1983; 58:754S-765S.
46. Nguyen S, Choi HK, Lustig RH, Hsu Chi-Yuan. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *J Pediatr* 2009; 154:807-813.
47. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* (2008); 336: 309-312.
48. Tappy L, Lé KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev* 2010; 90: 23-46.
49. Klein V, Kiat H. The mechanisms underlying fructose-induced hypertension: a review. *J Hypertension* 2015; 33: 912-920.
50. Ferder L, Ferder M, Inserra F. The role of high-fructose corn syrup in metabolic syndrome and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 105-112.
51. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Nakagawa T. The effect of fructose on renal biology and disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2036-2039.
52. Chen L, Caballero B, Mitchell DC, Loria C, Lin PH, Champagne CM, Elmer PJ, Ard JD, Batch BC, Anderson CA, Appel LJ. Reducing consumption of sugar-sweetened beverages is associated with reduced blood pressure: a prospective study among United States adults. *Circulation* 2010; 121: 2398-2406.
53. Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani JP. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *An J Physiol Regul Integr Physiol* 2008; 294: R730-R737.
54. Brown IJ, Stamler J, Van Horn L, Robertson CE, Chan Q, Dyer AR, et al. Sugar-sweetened beverage, sugar intake of individuals and their blood pressure. *International Study of Macro/Micronutrients and Blood Pressure. Hypertension* 2011, 57(4): 695-701.
55. Jalal DI, et al. Increased fructose associates with elevated blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(9): 1543-1549.
56. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
57. Pérez-Pozo SE, Schold J, Nakagawa T, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Lillo JL. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes* 2010; 34(3), 454-461.
58. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 537-543.
59. Bray GA. Fructose: pure, white, and deadly? Fructose, by any other name, is a healthhazard. *J Diabetes Sci Tech* 2010; 4:1003-1007.
60. Bray GA. Energy and fructose from beverages sweetened with sugar or high-fructose corn syrup pose a health risk for some people. *Adv Nutr* 2013; 4: 220-225.
61. White JS. Challenging the fructose hypothesis: new perspectives on fructose consumption and metabolism. *Adv Nutr* 2013; 4 (2): 246-256.
62. Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2963-2972.
63. Teff KL, Grudziak J, Townsend RR, Dunn TN, Grant RW, Adams SH, et al. Endocrine and metabolic effects of consuming fructose- and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (5): 1562-1569.
64. Rezvani R, Cianflone K, McGahan JP, Berglund L, Bremer AA, Keim NL, et al. Effects of sugar sweetened beverages on plasma acylation stimulating protein, leptin and adiponectin: relationships with metabolic outcomes. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21(12): 2471-80.
65. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006; 443 (7109): 289-295.
66. Luo S. Differential effects of fructose versus glucose on brain and appetitive responses to food cues and decisions for food rewards. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112 (20): 6509-6514.
67. Page KA. Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *JAMA*. 2013; 309(1): 63-70.
68. Lindqvist A, Baelemans A, Erlanson-Albertsson C. Effects of sucrose, glucose and fructose on peripheral and central appetite signals. *Regul Pept* 2008; 150: 26-32.
69. Kahn R, Sievenpiper L. Dietary sugar and body weight: have we reached a crisis in the epidemic of obesity and diabetes? We have, but the pox on sugar is overwrought and overworked. *Diabetes Care* 2014; 37: 957-962.
70. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 2013; 346: e7492.
71. Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A, et al. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 291-304.
72. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1084-110.
73. Guías alimentarias para la población argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Buenos Aires, 2016.
74. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation* 2010; 121: 1356-1364.
75. Dinicolantonio JJ, Berger A. Added sugars drive nutrient and energy deficit in obesity: a new paradigm. *Open Heart* 2016; 3 (2): e000469.
76. DiMeglio DP, Mattes R.D. Liquid versus solid carbohydrate: effects on food intake and body weight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 794-800.
77. Gibson S. Sugar-sweetened soft drinks and obesity: a systematic review of the evidence from observational studies and interventions. *Nutr Res Rev* 2008; 21: 134-147.
78. Wolff E, Dansinger ML. Soft drinks and weight gain: how strong is the link? *Medscape J Med* 2008; 10 (8): 189.
79. Van Baak MA, Astrup A. Consumption of sugars and body weight. *Obes Rev* 2009; 10: 9-23.
80. Olsen N J, Heitmann BL. Intake of calorically sweetened beverages and obesity. *Obes Rev* 2009; 10: 68-75.

81. Zapata ME, Rovirosa A, Carmuega E. La mesa Argentina en las últimas dos décadas: cambios en el patrón de consumo de alimentos y nutrientes 1996-2013; 1°. Ed. Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil, CESNI; 2016.
82. Basu S, McKee M, Galea G, Stuckler D. Relationship of soft drink consumption to global overweight, obesity, and diabetes: a cross-national analysis of 75 countries. *Am J Public Health* 2013; 103 (11): 2071-2077.
83. Gross LS, Li L, Ford ES, 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* 2004; 79 (5): 774-779.
84. Goran MI, Ulijaszek SJ, Ventura EE. High fructose corn syrup and diabetes prevalence: a global perspective. *Glob Public Health* 2013; 8 (1): 55-64.
85. Walker RW, Dumke KA, Goran MI. Fructose content in popular beverages made with and without high-fructose corn syrup. *Nutrition* 2014; 30: 928-935.
86. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006; 367: 320-326.
87. Carter P, Gray LJ, Troughton J, Khunti K, Davies MJ. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c4229.
88. Chan TF, Lin WT, Huang HL, et al. Consumption of sugarsweetened beverages is associated with components of the metabolic syndrome in adolescents. *Nutrients* 2014; 6: 2088-2103.
89. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* 2001; 357: 505-508.
90. Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, et al. Association between sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and type 2 diabetes: systematic review and dose response meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr* 2014; 112 (5): 725-734.
91. Bazzano LA, Li TY, Joshipura KJ, Hu FB. Intake of fruit, vegetables, and fruit juices and risk of diabetes in women. *Diabetes Care* 2008; 31 (7): 1311-1317.
92. Reiser S, Handler HB, Gardner LB, Hallfrisch JG, Michaelis OE IV, Prather ES. Isocaloric exchange of dietary starch and sucrose in humans, II: effect on fasting blood insulin, glucose, and glucagón and on insulin and glucose response to a sucrose load. *Am J Clin Nutr* 1979; 32 (11): 2206-2216.
93. Dinicolantonio JJ, et al. Added fructose: a principal driver of type 2 diabetes mellitus and its consequences. *Mayo Clin Proc* 2015; 90 (3): 372-381.
94. Moore MC, Davis SN, Mann SL, Cherrington AD. Acute fructose administration improves oral glucose tolerance in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 (11): 1882-1887.
95. Madero M, Arriaga JC, Jalal D, et al. The effect of two energy-restricted diets, a low-fructose diet versus a moderate natural fructose diet, on weight loss and metabolic syndrome parameters: a randomized controlled trial. *Metabolism* 2011; 60 (11): 1551-1559.
96. Moore MC, Davis SN, Mann SL, Cherrington AD. Acute fructose administration improves oral glucose tolerance in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 (11): 1882-1887.
97. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to fructose and reduction of post-prandial glycaemic responses. *EFSA Journal* 2011; 9 (6): 2223.
98. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014; 30: 503-510.
99. Cozma AI, Sievenpiper JL, De Souza RJ, et al. Effect of fructose on glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Diabetes Care* 2012; 35: 1611-1620.
100. Evert A, Boucher J, Cypress M, et al. Position Statement: nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 3821-3842.
101. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016; 39 (Supplement 1): S109-S112.
102. Dworatzek P, Arcudi K, Gougeon R, et al. Clinical Practice Guidelines: Nutrition Therapy. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 2013; 37: S45-S55.
103. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Edición 2013.
104. Nota informativa sobre la ingesta de azúcares recomendada en la directriz de la OMS para adultos y niños. Organización Mundial de la Salud 2016. Disponible en: www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugar_intake.