

Cátedra de Nutrición “Dr. Pablo Bahr Valcárcel”. Universidad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Coello”. Holguín. Holguín

## SOBRE EL PAPEL DE LA FRUCTOSA EN LA ALIMENTACIÓN HUMANA

Marisol Peña González<sup>1</sup>.

### RESUMEN

**Introducción:** La fructosa es uno de los monosacáridos más abundantes en la dieta humana, y se presenta de forma natural en vegetales, frutas y productos derivados de las frutas como la miel de abejas. En los últimos tiempos los jarabes de maíz enriquecidos con fructosa que se emplean profusamente como edulcorantes en la elaboración de refrescos y bebidas carbonatadas representan una importante fuente alimenticia de este monosacárido. La fructosa es metabolizada en órganos selectos de la economía como el hígado, el riñón y el músculo esquelético a los fines de la reposición del glucógeno tisular durante el estado de reposo. Asimismo, la utilización celular de la fructosa ofrece una vía para el almacenamiento del exceso de energía metabólica en el tejido adiposo en forma de triglicéridos. El alza constada en el exceso de peso y la obesidad, y de las manifestaciones propias de la lipotoxicidad como el hígado graso, han llevado al reanálisis del lugar de la fructosa en la dieta humana. **Objetivo:** Examinar las asociaciones entre las fuentes alimenticias de fructosa, las rutas metabólicas de utilización celular y tisular del monosacárido, y la aparición de estados de dislipidemias proaterogénicas (DLPA). **Métodos:** A los fines y objetivos del ensayo se identificaron, y se recuperaron mediante palabras clave apropiadas, +100 artículos de diverso tipo distribuidos entre contribuciones originales, revisiones temáticas, y comunicaciones breves; sobre las rutas de utilización celular y tisular de la fructosa, y la forma en que la actividad de tales rutas resulta en la acumulación tóxica de lípidos y triglicéridos. **Resultados:** La fructosa se ha convertido en uno de los monosacáridos más representados de la alimentación humana. El consumo excesivo de alimentos industrializados y ultraprocesados puede convertirse en la causa principal del ingreso excesivo de fructosa. Como quiera que la fructosa se deriva en su casi totalidad hacia la síntesis de triglicéridos, los ingresos excesivos del monosacárido se trasladarían hacia estados de DLPA y de lipotoxicidad. Estas aseveraciones son más relevantes dados el alza en el exceso del peso y la obesidad, la extensión del Síndrome metabólico, y la creciente incidencia del hígado graso no alcohólico (HGNA). Se justifican

---

<sup>1</sup> Médico. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Segundo Grado en Bioquímica clínica. Máster en Atención Integral del Niño. Profesora auxiliar. Investigadora auxiliar. Presidenta de la Cátedra de Nutrición “Dr. Pablo Bahr Valcárcel”.

Recibido: 5 de Febrero del 2024.

Aceptado: 10 de Marzo del 2024.

**Marisol Peña González.** Cátedra de Nutrición “Dr. Pablo Bahr Valcárcel”. Universidad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Coello”. Holguín. Holguín.

Correo electrónico: [marapg@infomed.sld.cu](mailto:marapg@infomed.sld.cu).

así las intervenciones para, por un lado, reducir el consumo de alimentos industrializados y ultraprocesados que incorporan fructosa como edulcorante, y por el otro, promover las pautas de la alimentación saludable. **Conclusiones:** Los alimentos industrializados y ultraprocesados representan hoy la principal fuente de la fructosa de origen dietético. El consumo excesivo de fructosa puede trasladarse a un riesgo incrementado de HGNA. **Peña González M.** *Sobre el papel de la fructosa en la alimentación humana. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2024;34(1):143-160. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Palabras clave: *Fructosa / Alimentación / Nutrición / Metabolismo / Dislipidemias / Hígado graso.*

## INTRODUCCIÓN

El alza constatado en años recientes en la incidencia global del exceso de peso y la obesidad, y la creciente extensión de las negativas repercusiones de la lipotoxicidad, han motivado el reexamen de los estilos de vida, actividad física y alimentación de las personas y las poblaciones.<sup>1-2</sup> El cuadro actual de salud está dominado por el consumo excesivo de alimentos industrializados y ultraprocesados,<sup>3</sup> la elevada densidad energética de los alimentos ingeridos habitualmente,<sup>4</sup> el sedentarismo,<sup>5</sup> la nocturnidad y la disrupción cronológica.<sup>6-7</sup> Todas estas influencias se suman y se superponen las unas sobre las otras para culminar en el Síndrome metabólico (SM), las dislipidemias proaterogénicas (DLPA), y el hígado graso no alcohólico (HGNA).<sup>8</sup> Tomadas en su conjunto, las influencias antes mencionadas se constituyen en el sustrato anatomo-patológico de las manifestaciones de la Gran Crisis Ateroesclerótica (GCA) como la aterosclerosis del territorio coronario, el accidente vascular encefálico (AVE) y la insuficiencia arterial periférica: las principales causas de enfermedad y muerte en el mundo entero.<sup>9</sup>

El reexamen de la situación epidemiológica actual también ha llevado a muchos a singularizar un nutriente u otro como la causa principal del presente cuadro epidemiológico, y entre estos caben repasar

el colesterol,<sup>10</sup> los carbohidratos,<sup>11</sup> los azúcares,<sup>12</sup> y las grasas.<sup>13</sup> Tal singularización ha conllevado a la anatemización de los alimentos percibidos como fuentes importantes del nutriente en cuestión, y la exclusión del mismo de la dieta habitual del sujeto, y por esta vía, el consecuente empobrecimiento nutrimental de la misma, y la monotonía alimentaria.

La representación de la fructosa en la alimentación humana ha despertado el interés de los investigadores y los consumidores por igual.<sup>14</sup> La fructosa es un componente reconocido de los vegetales, y las frutas y productos derivados como la miel de abejas.<sup>15</sup> Por otro lado, la fructosa se ha hecho ubicua en la alimentación humana debido a la presencia cada vez mayor de alimentos industrializados y ultraprocesados que la incorporan como un edulcorante alternativo (y más “saludable”) de la sacarosa.<sup>16</sup> Igualmente, el consumo de fructosa se ha incrementado debido a la creciente disponibilidad de jarabes obtenidos de maíz (entre otras fuentes) para la elaboración y preparación de alimentos.<sup>17</sup>

Las consecuencias han sido inmediatas. Por un lado, se han singularizado las frutas por la percibida como “excesiva” presencia de fructosa, y se han hecho recomendaciones para limitar el consumo de las mismas en la alimentación tanto de sujetos sanos como de los afectados por enfermedades crónicas (como la Diabetes mellitus).<sup>18</sup> Por el otro lado, se postula que el

consumo de jarabes de maíz ricos en fructosa puede ser una alternativa saludable para consumidores preocupados por las propiedades nutrimentales de los alimentos, sujetos afectados por las consecuencias del exceso de peso y la obesidad, y enfermos diabéticos a los que se les sugiere cambios en los estilos de alimentación.<sup>19</sup>

La figura de la alimentación saludable presupone una dieta variada, coloreada y equilibrada que asegure la representación de todos los grupos de alimentos en la vida diaria del sujeto. En tal sentido, son más relevantes los beneficios para la salud que aporta un nutriente u otro, y la representación del mismo en la alimentación diaria. En virtud de todo lo anteriormente dicho, se revisa el lugar de la fructosa en la alimentación humana, y se examinan las asociaciones entre las fuentes alimenticias de fructosa, las rutas metabólicas de utilización celular y tisular del monosacárido, y la aparición de estados de lipotoxicidad que pudieran derivarse del consumo excesivo del mismo.

### ***Sobre la estructura y el metabolismo de la glucosa***

La fructosa\* es un monosacárido de 6 átomos de carbono presente en estado libre en vegetales, frutas y miel de abejas.<sup>20-22</sup> La Tabla 1 muestra el contenido de fructosa en alimentos selectos. La fructosa es en realidad un isómero de la glucosa, con la que comparte la misma fórmula molecular ( $C_6H_{12}O_6$ ), pero aquella es una cetohexosa† y ésta una aldohexosa. Cuando se disuelve en agua, la fructosa existe en equilibrio entre las

formas furanosa y piranosa‡. Asimismo, la fructosa puede existir en equilibrio entre una forma molecular cíclica (cerrada) y otra lineal (abierta). La existencia de la forma abierta de la fructosa le confiere propiedades reductoras y con ello, la capacidad de reaccionar con grupos amino libres presentes en los alimentos, lo que se evidenciaría por el acaramelamiento (léase también pardeamiento) de los mismos§. A semejanza de la glucosa, la combustión de la fructosa rinde 4 kcal de energía por cada gramo.

La fructosa existe tanto como un monosacárido libre como formando parte de la sacarosa: un disacárido\*\*. Dadas las propiedades químicas de la fructosa expuestas más arriba, este glúcido puede obtenerse en cantidades apreciables a escala industrial mediante la hidrólisis del almidón presente en la fuente, y la conversión de la glucosa recuperada en fructosa mediante isomerización.<sup>23</sup> El maíz es el sustrato más empleado como fuente de almidón para la obtención de jarabes enriquecidos en fructosa.

\* En otros textos reconocida también como levulosa.

† Tanto la fructosa como la glucosa incluyen un grupo carbonilo en las estructuras químicas correspondientes. Sin embargo, en la fructosa el grupo carbonilo está enlazado con dos átomos de carbono, mientras que, en la glucosa, el grupo carbonilo ocupa uno de los extremos de la cadena carbonada y une (al menos) un átomo de hidrógeno.

‡ La forma furanosa se corresponde con la de un heterociclo de 5 átomos de carbono. Mientras, la forma piranosa es la propia de un heterociclo de 6 átomos de carbono. A su vez, ambas formas son referidas como las formas hemiacetálicas de la fructosa.

§ La reacción de Maillard explica desde el cambio de color del dulce obtenido por calentamiento de la leche, el color del pan y las galletas después del tostado, y el asado de las carnes.

\*\* Después de hidrólisis, la sacarosa rinde fructosa y glucosa a partes iguales.

Tabla 1. Contenido de fructosa de alimentos selectos. Leyenda: Cociente F/G: Cociente Fructosa/Glucosa.

Alimento	Carbohidratos †	Azúcares ‡	Fructosa	Glucosa	Cociente F/G	Sacarosa	Sacarosa ‡
<b>Frutas</b>							
Manzana	13.8	10.4	5.90	2.4	2.00	2.1	19.90
Albaricoque	11.1	9.2	0.90	2.4	0.70	5.9	63.50
Banana	22.8	12.2	4.90	5.0	1.00	2.4	20.0
Higo	19.2	16.3	6.90	7.44	0.92	0.3	1.80
Higo, seco	63.9	47.9	22.90	24.8	0.93	0.9	0.15
Uvas	18.1	15.5	8.10	7.2	1.10	0.2	1.00
Naranja	12.5	8.5	2.25	2.0	1.10	4.3	50.40
Melocotón	9.5	8.4	1.50	2.0	0.90	4.8	56.70
Pera	15.5	9.8	6.20	2.8	2.10	0.8	8.00
Piña	13.1	9.9	2.10	1.7	1.10	6.0	60.80
Ciruela	11.4	9.9	3.10	5.1	0.66	1.6	16.20
<b>Verduras</b>							
Remolacha, roja	9.6	6.8	0.1	0.1	1.0	6.5	96.2
Remolacha, azucarera		17 – 18	0.1 – 0.5	0.1 – 0.5	1.0	16 – 17	≥ 90 %
Zanahoria	9.6	4.7	0.6	0.6	1.0	3.6	77.0
Pimiento	6.0	4.2	2.3	1.9	1.2	0.0	0.0
Cebolla, dulce	7.6	5.0	2.0	2.3	0.9	0.7	14.3
Boniato	20.1	4.2	0.7	1.0	0.9	2.5	60.3
Caña de azúcar		13 – 18	0.2 – 1.0	0.2 – 1.0	1.0	11 – 16	≥ 90 %
<b>Cereales</b>							
Maíz, dulce	19.0	6.2	1.9	3.4	0.61	0.9	15.0

† Como contenido total. Se incluye la fibra dietética.

‡ Como azúcares totales. Se incluyen almidones, disacáridos y monosacáridos.

‡ Expresado como porcentaje del contenido de azúcares totales.

Fuente: Reproducido, con modificaciones, de: <http://es.wikipedia.org/wiki/Fructosa>.

El jarabe de maíz enriquecido con fructosa contiene (en peso seco) un 42 % de fructosa: el porcentaje del monosacárido que se obtiene tras la isomerización<sup>††</sup>. El poder

<sup>††</sup> La producción industrial de jarabes de maíz enriquecidos con fructosa significó un duro golpe para la industria azucarera basada en la remolacha azucarera (Europa) o la caña de azúcar (Caribe, Centroamérica y Suramérica). Para más detalles: Consulte: *Thomas CY*. Sugar: Threat or challenge? An assessment of the impact of technological developments in the high fructose corn syrup and sucrochemicals industries. IDRC International Development Research Center. Ottawa [Ontario: Canada]. Disponible en: <https://idl-bnc-idrc.dspacedirect.org/bitstream/10625/7512/1/IDL-7512.pdf>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2023.

edulcorante del producto, unido a los bajos costos de producción, han hecho que los jarabes de fructosa se utilicen en la industria alimentaria como edulcorantes alternativos de la sacarosa. En la elaboración de bebidas refrescantes se emplean jarabes con un 55 % de fructosa<sup>‡‡</sup>.

Los jarabes de maíz enriquecidos con fructosa se diseñan para su uso primordialmente en la industria alimentaria como sustituto de la sacarosa. Sin embargo, las presiones de los consumidores han

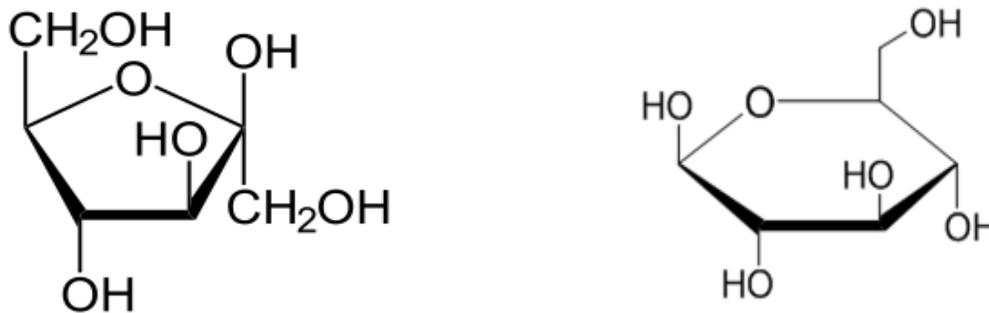
<sup>‡‡</sup> Se pueden obtener jarabes con un mayor contenido de fructosa. Incluso, se pueden lograr fructosa en forma cristalina. Sin embargo, tales especificidades se emplean poco por razones de costos.

llevado a la adopción de los jarabes enriquecidos con fructosa como edulcorantes de mesa en subpoblaciones de enfermos crónicos como los diabéticos y los aquejados de dislipidemias proaterogénicas (DLPA), así como también de personas en esquemas voluntarios de reducción de peso.<sup>24</sup> Los edulcorantes de mesa preparados con jarabes de maíz enriquecidos con fructosa contienen carbohidratos (como una mezcla de fructosa + glucosa) en una proporción del 76 % del peso del producto. Se recuerda que el contenido energético de la fructosa es esencialmente idéntico al de la glucosa. Por lo tanto, 100 gramos de un edulcorante preparado con jarabe de maíz enriquecido con fructosa aportarían 281 kilocalorías, mientras que 19 gramos (cantidad contenida en una cucharada) brinda 53 kilocalorías<sup>§§</sup>.

### *Sobre el metabolismo de la fructosa*

La Figura 2 resume la ruta metabólica de utilización de la fructosa. La fructosa aparece en la sangre portal como resultado de la absorción del monosacárido presente en forma libre en los alimentos y de la hidrólisis de la sacarosa en el duodeno gracias a la actividad de las enzimas disacaridasas.<sup>20-22</sup> A diferencia de la glucosa, que es empleada universalmente como sustrato energético, solo el hígado, el tejido adiposo, el riñón y el músculo esquelético metabolizan la fructosa. Tal circunstancia puede explicarse (en parte) por la actividad gluconeogénica de estos órganos y tejidos, y el uso preferente de la fructosa como precursor de la gluconeogénesis y de la síntesis de triglicéridos.

Figura 1. Formas de existencia de la fructosa. *Izquierda:*  $\beta$ -D-fructofuranosa. *Derecha:*  $\beta$ -D-glucopiranososa.



Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/Fructosa>.

<sup>§§</sup> La propuesta del uso de la fructosa como edulcorante alternativo de la sacarosa se basa en el supuesto menor índice glicémico. Para más detalles: Consulte: *Bantle JP*. Is fructose the optimal low glycemic index sweetener? Nutritional management of diabetes mellitus and dysmetabolic syndrome (2006);11:83-95.

La internalización de la fructosa no implica el uso de la insulina. Una vez internalizada, la fructosa sufre varios cambios estructurales hasta su conversión en fructosa-1,6-bis-fosfato.<sup>25</sup> En este paso, y basado en la situación metabólica del organismo, la fructosa-1,6-bis-fosfato se deriva hacia la síntesis de energía (como ATP) o la síntesis de glucógeno: la forma

especializada de almacenamiento de la energía metabólica en el hígado, el riñón y el músculo esquelético.

### ***Sobre el consumo de fructosa y la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos***

En condiciones de saciedad energética, la fructosa se utiliza esencialmente en la repleción de los depósitos tisulares de glucógeno mediante la síntesis *de novo* de glucosa a partir de metabolitos de la combustión celular como ácidos grasos, cuerpos cetónicos, ácido láctico y aminoácidos glucogénicos. Repuestos los depósitos de glucógeno, la vía gluconeogénica se redirecciona hacia la síntesis de ácidos grasos. El ácido pirúvico naciente se convierte en ácido cítrico, quien, a su vez, abandona el medio interno mitocondrial hacia el citoplasma para, una vez allí, transformarse en acetil-CoA y servir entonces de sillar de la síntesis de ácidos grasos.<sup>26-27</sup> A medida que aparecen los ácidos grasos, éstos se esterifican con glicerol para dejar formados triglicéridos, los que, a su vez, se incorporan dentro de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL);<sup>28-29</sup> y así se liberan a la circulación.

Es inmediato que los ingresos dietéticos elevados de fructosa mantendrían activada la ruta gluconeogénica, y con ello, y mediante ello, la síntesis citoplasmática de ácidos grasos durante períodos prolongados (incluso crónicamente). De acuerdo con las pautas de la alimentación saludable, los carbohidratos deben representar entre el 50 – 60 % de los requerimientos diarios de energía, y esta pauta debe satisfacerse con el consumo de almidones contenidos en viandas, tubérculos y cereales. Siempre de acuerdo con la alimentación saludable, los disacáridos y los monosacáridos deberían

representar apenas el 10 % del contenido energético total de la dieta diaria<sup>\*\*\*</sup>.

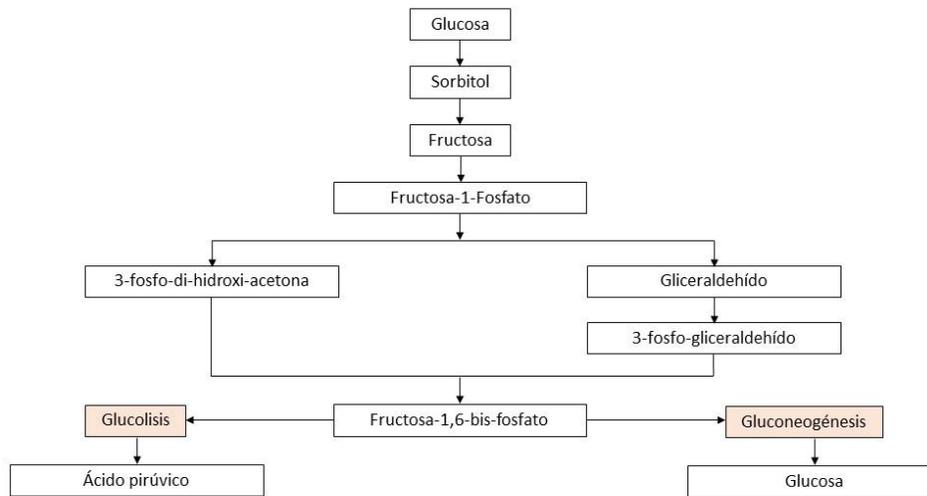
Hoy se han documentado los ingresos diarios excesivos de azúcares refinados y simples. Las cantidades promedio ingeridas diariamente de tales nutrientes suelen representar entre el 25 – 30 % (y hasta más) del contenido energético diario de la dieta.<sup>30</sup> De acuerdo con la Organización Internacional del Azúcar<sup>†††</sup>, el consumo *per cápita* promedio de azúcares refinados y simples a escala global se incrementó en un 16 % en los 20 años transcurridos entre 1986 y 2007.<sup>31</sup> Los países de América del Sur y Oceanía son los mayores consumidores de azúcares refinados y simples, tal vez porque se corresponden con los principales productores de tales productos.<sup>31</sup> La ISO también ha constatado un rápido incremento en el consumo de azúcares refinados y simples en los países de Asia, impulsado por la mejoría en las condiciones de vida y salariales de los encuestados.<sup>31</sup> Walton *et al.* (2023) mostraron que la situación en los párrafos precedentes está lejos de mejorar, tras la actualización de los hábitos de consumo de azúcares dietéticos de 28 países del mundo.<sup>32</sup> Los ingresos promedio de azúcares totales (mono- + di-sacáridos, libres + añadidos a los alimentos) representaron entre el 15 – 30 % de las recomendaciones hechas sobre los requerimientos de energía para los adolescentes de uno u otro sexo; mientras que, en los adultos, tales cifras se correspondieron con el 13 – 26 % de los requerimientos.<sup>32</sup>

---

\*\*\* Si bien no existen recomendaciones aceptadas sobre las cantidades a ingerir de fructosa como parte de una alimentación saludable, se concuerda en que el consumo diario de 25 – 50 gramos es seguro. Ingresos mayores de 100 gramos diarios de este monosacárido se perciben como dañinos para la salud.

††† ISO: *International Sugar Organization*. Para más detalles: Consulte el sitio de ISO en la Red de Redes: <http://www.isosugar.org/>. Fecha de última visita:

Figura 2. Rutas de utilización celular de la fructosa.



Fuente: Modificado de: StatPearls. Biochemistry, Fructose Metabolism. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK576428>.

Los ingresos excesivos de azúcares refinados y simples van de la mano de una presencia cada vez mayor en la dieta regular de dulces, golosinas, caramelos y bebidas azucaradas. El consumo aumentado de azúcares refinados y simples también se explica por la práctica de endulzar bebidas, jugos, refrescos e infusiones con sacarosa. Igualmente, se hace notar que muchas de las bebidas y otros alimentos que se comercializan bajo los reclamos de “light”, “zero-calories” y otras similares pueden estar elaborados con jarabes de maíz enriquecidos con fructosa. Así, numerosos consumidores estarían consumiendo de forma inadvertida cantidades de fructosa superiores a las recomendaciones locales vigentes.<sup>33-34</sup> Es inmediato entonces que las cantidades ingeridas en exceso de azúcares refinados y simples se trasladan al aumento de la síntesis hepática *de novo* de ácidos

grasos y triglicéridos, y una mayor presencia de partículas VLDL en la sangre: condición ésta que desencadena, y perpetúa, las DLPA.<sup>35-36</sup> El aumento en la síntesis hepática de ácidos grasos y triglicéridos ocurre tanto en los estados alterados de la utilización periférica de los carbohidratos (como la Diabetes mellitus) como en sujetos supuestamente sanos. En este punto, se destaca el daño proaterogénico que comportan las VLDL originadas como consecuencia de la reconversión de azúcares refinados y simples en triglicéridos.<sup>37</sup>

### ***Sobre el consumo de fructosa y la ganancia involuntaria de peso***

El sistema de lipoproteínas séricas no sería el único destino de los triglicéridos nacientes de la actividad sintética hepática *de novo* a partir de la fructosa, y muchos de

ellos serían captados y almacenados en el tejido adiposo.<sup>38-39</sup> De esta manera, los ingresos excesivos de azúcares refinados y simples se trasladarían al aumento del tamaño del tejido adiposo en todas sus locaciones, y de esta manera, a la ganancia involuntaria de peso, el exceso de peso y la obesidad.<sup>40-41</sup>

El *Nurses' Health Study II* reunió 51,603 mujeres no diabéticas que proveyeron cuestionarios detallados sobre los estilos de vida, alimentación, y actividad física como para elaborar inferencias sobre la incidencia en edades ulteriores de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT).<sup>42</sup> El riesgo de ganancia involuntaria de peso y de incidencia de Diabetes tipo 2 (DMT2) transcurridos 8 años de la admisión de las mujeres en el estudio fue significativamente mayor en las mujeres que consumieron diariamente una o más bebidas azucaradas.<sup>42</sup>

Llegado este punto en la exposición, se ha de decir que el consumo de fructosa contenida en alimentos como las frutas no comporta riesgo de ganancia involuntaria de peso. En cualquier circunstancia, el contenido de fructosa es mínimo respecto del tamaño de la fruta en cuestión. Se señala que el contenido de fructosa puede sobre-expresarse en las frutas después de un proceso de deshidratación. No obstante lo dicho, no concurren evidencias para la restricción del consumo de frutas en sujetos afectados por condiciones crónicas (como la Diabetes mellitus) solo en base al contenido percibido como "elevado" de fructosa. Las frutas servirían en estos enfermos como fuentes de fibra dietética, vitaminas, minerales, antioxidantes y fitoesteroles que contribuirían con beneficios metabólicos como la paliación de la inflamación, el estrés oxidativo, y la resistencia a la insulina.<sup>43</sup>

### ***Sobre el consumo de fructosa y el riesgo cardiometabólico***

El aumento desproporcionado del tamaño del tejido adiposo trae consigo importantes repercusiones humorales, endocrinas y metabólicas. El tejido adiposo en expansión produce y libera a la circulación general señales humorales que eventualmente desregulan la sensibilidad periférica a la acción de la insulina e inducen en consecuencia estados alterados de la utilización de los glúcidos que recorren desde la hiperglicemia en ayunas hasta la Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).<sup>44-45</sup> Estas señales humorales se pueden corresponder tanto con citoquinas del tipo de la IL6 y el factor de necrosis tumoral (FNT) como con productos propios como las adipoquinas, entre ellas, la leptina, la visfatina, la omentina y la resistina.<sup>46-47</sup>

Las señales humorales emitidas por el tejido adiposo también pueden inducir estados proinflamatorios y prooxidativos, los que agravan la insulinoresistencia ya instalada. Al mismo tiempo, las señales humorales antes mencionadas pueden promover la peroxidación de las partículas VLDL y LDL del sistema de lipoproteínas séricas,<sup>48</sup> lo que incrementaría su potencial proaterogénico.

La deposición de los triglicéridos nacientes no ocurriría solamente en las distintas locaciones del tejido adiposo, sino también en sitios tisulares tan poco relacionados como el hígado, el músculo esquelético y el endotelio arterial,<sup>49</sup> amplificando en cascada la desregulación metabólica originada en el tejido adiposo. El entorno originado por la confluencia de todas las influencias antes señaladas puede favorecer la endotelitis local, la infiltración ateromatosa, la remodelación anómala del endotelio, y el consecuente daño arterial. Se desencadena así el envejecimiento arterial que culminará en la oclusión de la luz del vaso afectado, la trombosis y el infarto

tisular. Como manifestación ancilar del envejecimiento arterial, ocurre pérdida de la elasticidad del lecho vascular, con rigidez aumentada, e hipertensión arterial (HTA), lo que coloca al paciente en riesgo aumentado de las complicaciones reconocidas dentro de la GCA.

La infiltración adiposa del músculo esquelético agravaría el dismetabolismo sistémico ya existente. El músculo esquelético es uno de los principales determinantes de la sensibilidad periférica a la acción de la insulina. Un músculo esquelético infiltrado por triglicéridos saturados y peroxidados se vuelve extremadamente refractario a la influencia de la insulina, y contribuye independientemente a la insulinoresistencia generalizada.<sup>50</sup> La infiltración adiposa del músculo esquelético contribuiría independientemente al envejecimiento muscular, agravaría la sarcopenia, y afectaría en última instancia la calidad y la fuerza de la contracción muscular.<sup>51-52</sup> De forma interesante, la práctica regular del ejercicio físico revertiría la dismetabolía esquelética, y contrarrestaría el efecto nocivo del ingreso excesivo de fructosa.<sup>53-54</sup>

La elevada síntesis hepática *de novo* de triglicéridos a partir de la fructosa también puede traer consigo la deposición aumentada en el espesor del hígado, lo que originaría la esteatosis hepática<sup>†††</sup>.<sup>55</sup> De no ser reconocida e intervenida a tiempo, la esteatosis puede evolucionar hasta la esteatitis (esteatosis + inflamación), la hepatitis (esteatosis + inflamación + hepatonecrosis), la fibrosis, y la cirrosis como evento culminante. El hígado graso no alcohólico (HGNA<sup>§§§</sup>) englobaría todos estos cambios y todas estas estaciones de la progresión clínico-anatomo-

††† La acumulación excesiva de triglicéridos se establece ante la presencia de más del 5 % de los hepatocitos que contienen triglicéridos detectables en el citoplasma.

§§§ Condición reconocida en inglés como *Non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD).

patológica, y se convertiría en el componente hepático del Síndrome Metabólico (SM).

Tomadas en su conjunto, todas las influencias antes señaladas apuntan a un riesgo cardiovascular (RCV) al confluir (y culminar) en la HTA, la DMT2 y las DLPA;<sup>56-57</sup> y por este camino, en alguna de las varias manifestaciones de la GCA que se han mencionado a lo largo de este ensayo<sup>\*\*\*\*</sup>. El consumo desproporcionado de fructosa también repercutiría en la microarquitectura vascular de sitios sensibles para la economía y el validismo del sujeto, como el riñón y la retina, causando en el primero de los casos una enfermedad renal crónica; retinopatía y ceguera en el segundo de ellos.

### ***La fructosa, el ácido úrico, la hiperuricemia y la gota***

La hiperuricemia y la gota son dos manifestaciones incluidas también en el SM. Siempre se ha reconocido el estrecho vínculo entre la cantidad y la calidad de los ingresos dietéticos del sujeto, por un lado, y la incidencia de artritis gotosa y nefritis gotosa, por el otro<sup>††††</sup>.<sup>58-59</sup> Los ingresos excesivos de azúcares refinados y simples (la fructosa entre éstos últimos) estimulan la producción aumentada de ácido úrico (AU) vía la depleción del fosfato intracelular, la activación consecuente de la desaminasa del mono-fosfato de adenosina (AMP), y el catabolismo aumentado de los nucleótidos de adenina.<sup>60</sup> Se tienen reportes de estados de hiperuricemia en sujetos que se destacan

\*\*\*\* El consumo excesivo de fructosa también puede causar hipertensión arterial al bloquear la reabsorción renal de sodio. Para más detalles: Consulte: **Zhang DM, Jiao RQ, Kong LD.** High Dietary Fructose: Direct or Indirect Dangerous Factors Disturbing Tissue and Organ Functions. *Nutrients*. 2017;9:335. doi: 10.3390/nu9040335. fecha

†††† La gota fue vulgarizada como la “enfermedad de los reyes”.

por ingresos excesivos de fructosa.<sup>61</sup> El AU naciente es liberado a la circulación sanguínea, y suele precipitar debido a la escasa solubilidad de este metabolito. La artritis gotosa sobreviene cuando las sales precipitadas de AU se organizan en los clásicos tofos que ocurren en las articulaciones pequeñas y medianas como los dedos de los pies y los tobillos. En la misma cuerda, la precipitación de las sales de AU en el sistema colector renal conduce a litiasis urinaria e infección urinaria<sup>††††</sup>. En este punto, se señala el reporte de Rodríguez Peña *et al.* (2020)<sup>62</sup>, que encontraron excreción urinaria elevada de uratos en niños y adolescentes obesos, a pesar de la baja prevalencia de estados de hiperuricemia en la serie de estudio.

Las cifras séricas elevadas de AU impactarían negativamente sobre la estructura y la funcionalidad endotelial.<sup>61</sup> El AU en exceso actúa como un agente pro-oxidante y pro-inflamatorio, y daña independientemente el endotelio arterial mediante la estimulación de la oxidasa del NADPH (NOX) y la disrupción de la función mitocondrial y la síntesis subsecuente de ácidos grasos.<sup>63</sup> Como si no fuera poco el daño endotelial precipitado por las partículas VLDL peroxidadas dentro de un entorno pro-inflamatorio y pro-oxidante, el AU lo perpetúa y lo agrava en forma geométrica. Se cierran así círculos viciosos que solo conducen a más daño celular, tisular y orgánico, y que culminan en la enfermedad, la discapacidad, y la muerte.

---

†††† Preocupa a todos el cambio que está ocurriendo en la epidemiología de la litiasis urinaria, y la mayor prevalencia de cálculos de ácido úrico entre los pacientes que son atendidos por esta condición, como consecuencia del alza en el exceso de peso y la obesidad. Para más detalles: Consulte: *Chou YH, Su CM, Li CC, Liu CC, Liu ME, Wu WJ, Juan YS.* Difference in urinary stone components between obese and non-obese patients. *Urol Res* 2011;39:283-7.

### ***Sobre las intervenciones alimentarias en los trastornos metabólicos derivados del consumo excesivo de fructosa***

Es inmediato que la prevención de los trastornos metabólicos asociados con | secundarios a | derivados del consumo excesivo de fructosa pasaría por la restricción del consumo de este azúcar en la dieta regular de las personas. En este punto, es necesario distinguir entre la fructosa *per se*, y las fuentes “ocultas” de fructosa. En la primera categoría se incluyen los edulcorantes producidos con este azúcar, los jarabes ricos en fructosa que se emplean hoy profusamente en la industria alimentaria, y los alimentos elaborados con estos jarabes, de entre los que se destacarían las golosinas y dulces y las bebidas azucaradas. Muchos de estos alimentos se promueven como “light”, “zero-calories”, y “sugar-free”. Se ha de recordar que, si bien la fructosa se distingue por un índice glicémico menor (dado que no requiere de la insulina para la internalización y utilización celulares), no se puede pasar por alto que el contenido energético de la misma es similar al de la glucose. Por lo tanto, el consumo irrestricto de los alimentos elaborados con jarabes de fructosa bajo la pretensión que es inofensivo (y entonces seguro) para la salud puede conducir a ingresos desproporcionados del azúcar con todas las consecuencias expuestas en las secciones precedentes. Esto sería particularmente llamativo en los niños y adolescentes, que son los focos de interés de los mercados de tales alimentos. Luego, la reducción del consumo de alimentos elaborados con fructosa y/o la sustitución por alternativas hechas con alimentos naturales, o la preferencia por preparaciones domésticas en las que no se emplee azúcar (esto es: sacarosa) como edulcorante, serían intervenciones clave en todo programa que promueva la paliación primero, y la prevención después, de la obesidad, el exceso de peso, y la adiposidad abdominal.<sup>64</sup>

En tales programas la miel de abejas se podría emplear como edulcorante natural en lugar de la sacarosa.<sup>65</sup>

En la segunda categoría entrarían los alimentos tenidos como fuentes de azúcares refinados y simples, entre ellos, las frutas, los vegetales como la remolacha azucarera, y las gramíneas como la caña de azúcar. Las frutas son las fuentes reconocidas de glucosa, fructosa y sacarosa. El consumo de frutas puede traer consigo una disminución de los estados alterados de la utilización periférica de los carbohidratos y de la resistencia a la insulina.<sup>66-68</sup> Se tienen estudios conflictivos que han concluido que el consumo de jugos de frutas puede trasladarse a estados de insulinoresistencia, hiperglicemias en ayunas e hipertrigliceridemias. Se insiste en que debe hacerse la distinción entre jugos naturales preparados en el hogar, sin adición de edulcorantes u otros aditivos, respecto de los jugos de origen industrial que pueden contener aditivos y/o colorantes añadidos durante el proceso de producción, y es probable que el efecto observado sobre la sensibilidad periférica a la acción de la insulina sea atribuible en una gran parte a estos ingredientes. No obstante, parece ser que el efecto de matriz introducido por la fibra dietética es el elemento determinante en la tolerancia del sujeto al consumo de frutas.<sup>69-70</sup>

## CONCLUSIONES

La creciente disponibilidad de fructosa en edulcorantes y jarabes enriquecidos, y la utilización cada vez mayor del azúcar en los alimentos de origen industrial, ha resultado en una incidencia cada vez mayor del exceso de peso, y la obesidad, y las perturbaciones metabólicas que se engloban del constructo del SM. La energía metabólica en exceso termina transformándose en ácidos grasos saturados y triglicéridos, los que se depositan preferencialmente en los epiplones

intestinales, y el espesor del parénquima hepático; e inician estados de lipotoxicidad que en última instancia culminan en la HTA, la DMT2 y las DLPA, y por esta vía, en las distintas manifestaciones de la GCA, la ERC y la retinopatía. Una reapreciación del consumo en forma de edulcorantes y jarabes enriquecidos, unida a la restricción en la ingestión de bebidas azucaradas, y la promoción del consumo de frutas naturales (incluso como edulcorantes naturales), pueden contribuir a la reducción de la ocurrencia de las complicaciones del SM en primer lugar, y la prevención del exceso de peso y la obesidad, en segundo lugar.

## CONSIDERACIONES FINALES

El papel de la fructosa en la alimentación humana está oscurecido por los conflictos de intereses introducidos por la industria sucroquímica. El uso de los jarabes de maíz enriquecidos con fructosa se ha vuelto ubicuo en la industria alimentaria. Asimismo, y ante la presión de los consumidores, y reportes conflictivos sobre el menor índice glicémico de la fructosa, se ha observado una mayor presencia en el mercado de edulcorantes elaborados con fructosa. Existen en la literatura consultada varios ensayos que disputan el vínculo entre el consumo excesivo de fructosa por un lado, y el exceso de peso, la obesidad y la adiposidad abdominal, y sus complicaciones, por el otro; sobre la base de fallas metodológicas, la inexactitud de términos y definiciones, e incluso la heterogeneidad demográfica de las series de estudio y las cohortes de sujetos.<sup>71-73</sup> A pesar de ello, los hechos permanecen que el exceso de peso y la obesidad experimentan una incidencia creciente en todas partes, que el consumo de bebidas azucaradas, alimentos ultraprocesados y energéticamente densos se ha extendido, sobre todo en niños y adolescentes, y que existe un aumento epidémico incluso en edades tempranas de la

HTA, la DMT2 y las DLPA; y que, coincidentemente con todo lo anterior, hoy son más frecuentes los estados de hiperuricemia y gota en todos los estratos demográficos de las poblaciones.

## AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por el apoyo brindado en la redacción del presente texto.

## SUMMARY

**Rationale:** Fructose is one of the most abundant monosaccharides in the human diet, and presents itself in natural form in vegetables, fruits and products derived from fruits such as honey bee. In later times maize corn syrups enriched with fructose that are used profusely as sweeteners in the elaboration of carbonated drinks and beverages represent an important alimentary source of this monosaccharide. Fructose is metabolized in selected organs of the economy such as liver, kidney and skeletal muscle with the purpose of replenishing the tissue glycogen during the state of rest. In addition, celular usage of fructose offers a route for storing the metabolic energy in excess in the adipose tissue as triglycerides. The observed rise in excessive body weight and obesity, and of the manifestations inherent to lipotoxicity such as fatty liver, have led to the reanalysis of the place of fructose in the human diet. **Objective:** To examine the associations between the dietetic sources of fructose, the metabolic routes for cell and tissue usage of the monosaccharide, and the onset of proatherogenic dyslipidemias (PADL). **Métodos:** For the ends and purposes of the present essay +100 articles of varying type distributed among original contributions, reviews, and brief communications, were identified and collected by means of proper keywords on the routes of cell and tissue usage of fructose, and the way in which the activity of such routes results in the toxic build-up of lipids and triglycerides. **Results:** Fructose has been become one of the most represented monosaccharides of the human diet. Excessive

consumption of industrialized and ultraprocessed foods might become the main cause for the excessive intake of fructose. As fructose is derived almost entirely towards the synthesis of triglycerides, excessive intakes of the monosaccharide would be translated into into PDL states and lipotoxicity. These realizations are more relevant given the rise in the excessive body weight and obesity, the extent of the Metabolic Syndrome (MS), and the growing incidence of the non-alcoholic fatty liver (NAFL). Interventions aimed to reduce consumption of industrialized and ultraprocessed foods incorporating fructose and sweetener, on one hand; and to promote guidelines for a healthy alimentation, on the other; are thus justified. **Conclusions:** Industrialized and ultraprocessed foods represent today the main source of fructose of dietetic origen. Excessive consumption of fructose might be translated to an increased risk of NAFL. **Peña González M.** On the role of fructose in human alimentation. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2024;34(1):143-160. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

*Subject headings:* Fructose / Alimentation / Nutrition / Metabolism / Dyslipidemias / Fatty liver.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mohajan D, Mohajan HK. Obesity and its related diseases: A new escalating alarming in global health. J Innovations Med Res 2023;2:12-23.
2. Carobbio S, Pellegrinelli V, Vidal-Puig A. Adipose tissue dysfunction determines lipotoxicity and triggers the Metabolic syndrome: Current challenges and clinical perspectives. Adv Exp Med Biol 2024;1460:231-72. Disponible en: [http://doi:10.1007/978-3-031-63657-8\\_8](http://doi:10.1007/978-3-031-63657-8_8). Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
3. Hall KD. From dearth to excess: The rise of obesity in an ultra-processed food system. Phil Transact Royal Soc London. Ser B Biol Sci 2023;378(1885):

20220214. Disponible en: <http://doi:10.1098/rstb.2022.0214>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
4. Bazshahi E, Sheikhhossein F, Amini MR, Shab-Bidar S. The association of dietary energy density and the risk of obesity, type 2 diabetes and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract* 2021;75(10):e14291. Disponible en: <http://doi:10.1111/ijcp.14291>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  5. Bueno-Antequera J, Munguía-Izquierdo D. Physical inactivity, sedentarism, and low fitness: A worldwide pandemic for public health. En: *Integrated science of global epidemics* [Editor: Rezaei N]. *Integrated Science* 2023;14:0-0. Springer Cham: 2023. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-17778-1\\_19](https://doi.org/10.1007/978-3-031-17778-1_19). Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  6. Pelczyńska M, Moszak M, Wojciechowska J, Płócienniczak A, Potocki J, Blok J, Balcerzak J, Zblewski M, Bogdański P. The role of the chronotype in developing an excessive body weight and its complications- A narrative review. *Nutrients* 2024;17(1):80. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu17010080>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  7. Guan X. Circadian rhythm and obesity. *Highlights Sci Engineer Technol* 2023; 66:74-83.
  8. Neeland IJ, Lim S, Tchernof A, Gastaldelli A, Rangaswami J, Ndumele CE; *et al.* Metabolic syndrome. *Nature Rev Dis Primers* 2024;10(1):77. Disponible en: <http://doi:10.1038/s41572-024-00563-5>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  9. Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Castillo-García A, Lieberman DE, Santos-Lozano A, Lucia A. Obesity and the risk of cardiometabolic diseases. *Nature Rev Cardiol* 2023;20:475-94.
  10. Yasutake K, Nakamuta M, Shima Y, Ohyama A, Masuda K, Haruta N; *et al.* Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44:471-7.
  11. Ma Y, Olendzki B, Chiriboga D, Hebert JR, Li Y, Li W; *et al.* Association between dietary carbohydrates and body weight. *Am J Epidemiol* 2005;161: 359-67.
  12. Huang Y, Chen Z, Chen B, Li J, Yuan X, Li J; *et al.* Dietary sugar consumption and health: Umbrella review. *BMJ* 2023;381:e071609. Disponible en: <http://doi:10.1136/bmj-2022-071609>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  13. Willett WC. Dietary fat plays a major role in obesity: No. *Obes Rev* 2002;3: 59-68.
  14. Agarwal V, Das S, Kapoor N, Prusty B, Das B. Dietary fructose: A literature review of current evidence and implications on metabolic health. *Cureus* 2024;16(11):e74143. Disponible en: <http://doi:10.7759/cureus.74143>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  15. Gillespie KM, Kemps E, White MJ, Bartlett SE. The impact of free sugar on human health- A narrative review. *Nutrients* 2023;15(4):889. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu15040889>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  16. Yerlikaya A, Dagele T, King C, Kuwabara M, Lanaspá MA, Andres-Hernando A; *et al.* Dietary and commercialized fructose: Sweet or sour? *Int Urol Nephrol* 2017;49:1611-20.
  17. Khorshidian N, Shadnoush M, Zabihzadeh Khajavi M, Sohrabvandi S, Yousefi M, Mortazavian AM. Fructose and high fructose corn syrup: Are they a

- two-edged sword? *Int J Food Sci Nutr* 2021;72:592-614.
18. Choo VL, Viguiliouk E, Blanco Mejia S, Cozma AI, Khan TA, Ha V; *et al.* Food sources of fructose-containing sugars and glycaemic control: Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies. *BMJ* 2018;363:k4644. Disponible en: <http://doi:10.1136/bmj.k4644>. Erratum in: *BMJ* 2019;367:l5524. Disponible en: <http://doi:10.1136/bmj.l5524>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  19. Li B, Yan N, Jiang H, Cui M, Wu M, Wang L; *et al.* Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages and fruit juices and risk of type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular disease, and mortality: A meta-analysis. *Front Nutr* 2023;10:1019534. Disponible en: <http://doi:10.3389/fnut.2023.1019534>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  20. Laughlin MR. Normal roles for dietary fructose in carbohydrate metabolism. *Nutrients* 2014;6(8):3117-29. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu6083117>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  21. Henry RR, Crapo PA, Thorburn AW. Current issues in fructose metabolism. *Annu Rev Nutr* 1991;11:21-39.
  22. Miller M, Craig JW, Drucker WR, Woodward Jr H. The metabolism of fructose in man. *Yale J Biol Med* 1956; 29:335-60.
  23. White JS. Sucrose, HFCS, and fructose: History, manufacture, composition, applications, and production. En: *Fructose, high fructose corn syrup, sucrose and health* [Editors: Rippe J]. Nutrition and Health. Humana Press. New York NY: 2014. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-8077-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-8077-9_2). Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  24. Singh P, Ban YG, Kashyap L, Siraree A, Singh J. Sugar and sugar substitutes: Recent developments and future prospects. En: *Sugar and sugar derivatives: Changing consumer preferences* [Editores: Mohan N, Singh P]. Springer. Singapore: 2020. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-981-15-6663-9\\_4](https://doi.org/10.1007/978-981-15-6663-9_4). Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  25. Kirtley ME, McKay M. Fructose-1, 6-bisphosphate, a regulator of metabolism. *Mol Cell Biochem* 1977;18:141-9.
  26. Del Boca J, Flatt JP. Fatty acid synthesis from glucose and acetate and the control of lipogenesis in adipose tissue. *Eur J Biochem* 1969;11:127-34.
  27. Saponaro C, Gaggini M, Carli F, Gastaldelli A. The subtle balance between lipolysis and lipogenesis: A critical point in metabolic homeostasis. *Nutrients* 2015;7(11):9453-74. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu7115475>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  28. Chen J, Fang Z, Luo Q, Wang X, Warda M, Das A; *et al.* Unlocking the mysteries of VLDL: Exploring its production, intracellular trafficking, and metabolism as therapeutic targets. *Lipids Health Dis* 2024;23(1):14. Disponible en: <http://doi:10.1186/s12944-023-01993-y>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  29. Boren J, Taskinen MR, Björnson E, Packard CJ. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in health and dyslipidaemia. *Nature Rev Cardiol* 2022; 19:577-92.
  30. Wittekind A, Walton J. Worldwide trends in dietary sugars intake. *Nutr Res Rev* 2014;27:330-45.
  31. International Sugar Organization. *Sugar Year Book 2008*. ISO. London: 2008.
  32. Walton J, Bell H, Re R, Nugent AP. Current perspectives on global sugar

- consumption: Definitions, recommendations, population intakes, challenges and future direction. *Nutr Res Rev* 2023;36(1):1-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S095442242100024X>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
33. Schorin MD. High fructose corn syrups, part 1: Composition, consumption, and metabolism. *Nutrition Today* 2005; 40: 248-52.
  34. Schorin MD. High fructose corn syrups, part 2: Health effects. *Nutrition Today* 2006;41:70-7.
  35. Agarwal V, Das S, Kapoor N, Prusty B, Das B. Dietary fructose: A literature review of current evidence and implications on metabolic health. *Cureus* 2024;16(11):e74143. Disponible en: <http://doi:10.7759/cureus.74143>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  36. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: Potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2008;19: 16-24. Disponible en: <http://doi:10.1097/MOL.0b013e3282f2b24a>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  37. Huang JK, Lee HC. Emerging evidence of pathological roles of Very-Low-Density Lipoprotein (VLDL). *Int J Mol Sci* 2022;23(8):4300. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms23084300>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  38. Nye C, Kim J, Kalhan SC, Hanson RW. Reassessing triglyceride synthesis in adipose tissue. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19:356-61.
  39. Tappy L, Lê KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev* 2010;90(1):23-46. Disponible en: <http://doi:10.1152/physrev.00019.2009>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  40. Nguyen M, Jarvis SE, Tinajero MG, Yu J, Chiavaroli L, Mejia SB; *et al.* Sugar-sweetened beverage consumption and weight gain in children and adults: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2023;117:160-74.
  41. Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A, Yu ME, Carleton AJ, Beyene J; *et al.* Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Medicine* 2012;156:291-304.
  42. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004;292:927-34.
  43. van Breda SGJ, de Kok TMCM. Smart combinations of bioactive compounds in fruits and vegetables may guide new strategies for personalized prevention of chronic diseases. *Mol Nutr Food Res* 2018;62(1):1700597. Disponible en: <http://doi:10.1002/mnfr.201700597>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  44. Ter Horst KW, Schene MR, Holman R, Romijn JA, Serlie MJ. Effect of fructose consumption on insulin sensitivity in nondiabetic subjects: a systematic review and meta-analysis of diet-intervention trials. *Am J Clin Nutr* 2016;104:1562-76. Disponible en: <http://doi:10.3945/ajcn.116.137786>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
  45. Patterson ME, Yee JK, Wahjudi P, Mao CS, Lee WNP. Acute metabolic responses to high fructose corn syrup ingestion in adolescents with overweight/obesity and diabetes. *J Nutr Intermediary Metab* 2018;14:1-7.

46. Gu X, Wang L, Liu S, Shan T. Adipose tissue adipokines and lipokines: Functions and regulatory mechanism in skeletal muscle development and homeostasis. *Metabolism Clin Exp* 2023; 139:155379. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.metabol.2022.155379>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
47. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: Adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Transact* 2005;33:1078-81.
48. Inci MK, Park SH, Helsley RN, Attia SL, Softic S. Fructose impairs fat oxidation: Implications for the mechanism of western diet-induced NAFLD. *J Nutr Biochem*. 2023;114:109224. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jnutbio.2022.109224>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
49. Unger RH. Minireview: Weapons of lean body mass destruction: The role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003;144:5159-65.
50. Benetti E, Mastrocola R, Rogazzo M, Chiazza F, Aragno M, Fantozzi R; *et al.* High sugar intake and development of skeletal muscle insulin resistance and inflammation in mice: A protective role for PPAR- $\delta$  agonism. *Mediat Inflamm* 2013(1):509502. Disponible en: <http://doi:10.1155/2013/509502>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
51. Aimaretti E, Chimienti G, Rubeo C, Di Lorenzo R, Trisolini L, Dal Bello F, Moradi A, Collino M, Lezza AMS, Aragno M, Pesce V. Different effects of high-fat/high-sucrose and high-fructose diets on advanced glycation end-product accumulation and on mitochondrial involvement in heart and skeletal muscle in mice. *Nutrients* 2023;15(23):4874. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu15234874>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
52. Gatineau E, Savary-Auzeloux I, Migné C, Polakof S, Dardevet D, Mosoni L. Chronic intake of sucrose accelerates sarcopenia in older male rats through alterations in insulin sensitivity and muscle protein synthesis. *J Nutr* 2015; 145:923-30.
53. Zhang D, Lee JH, Kwak SE, Shin HE, Zhang Y, Moon HY; *et al.* Effect of a single bout of exercise on autophagy regulation in skeletal muscle of high-fat high-sucrose diet-fed mice. *J Obes Metab Syndr* 2019;28(3):175-85. Disponible en: <http://doi:10.7570/jomes.2019.28.3.175>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
54. Lim ST, Kang S. Exercise therapy for sarcopenia and diabetes. *World J Diabetes* 2023;14(5):565-72. Disponible en: <http://doi:10.4239/wjd.v14.i5.565>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
55. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: Fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliar Surg Nutr* 2015;4(2):109-116. Disponible en: <http://doi:10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
56. Li B, Yan N, Jiang H, Cui M, Wu M, Wang L; *et al.* Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages and fruit juices and risk of type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular disease, and mortality: A meta-analysis. *Front Nutr* 2023;10:1019534. Disponible en: <http://doi:10.3389/fnut.2023.1019534>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.

57. Lelis DF, Andrade JMO, Almenara CCP, Broseguini-Filho GB, Mill JG, Baldo MP. High fructose intake and the route towards cardiometabolic diseases. *Life Sciences* 2020;259:118235. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.lfs.2020.118235>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
58. Danve A, Sehra ST, Neogi T. Role of diet in hyperuricemia and gout. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2021;35(4):101723. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.berh.2021.101723>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
59. Ebrahimpour-Koujan S, Saneei P, Larijani B, Esmailzadeh A. Consumption of sugar sweetened beverages and dietary fructose in relation to risk of gout and hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;60(1):1-10.
60. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* 2016;213:8-14.
61. Lubawy M, Formanowicz D. High-fructose diet-induced hyperuricemia accompanying Metabolic syndrome-Mechanisms and dietary therapy proposals. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(4):3596. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijerph20043596>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
62. Rodríguez Peña Y, Santana Porbén S, Liriano Ricabal MDR, Salabarría González JR, Valdés Alonso MDC. Excreción urinaria de uratos en niños y adolescentes obesos aquejados de Síndrome Metabólico. *JONNPR J Negative No Positive Results* 2020;5(3):307-28. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2529-850X2020000300005&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2020000300005&lng=es&nrm=iso). <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.3260>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
63. Caliceti C, Calabria D, Roda A, Cicero AFG. Fructose intake, serum uric acid, and cardiometabolic disorders: A critical review. *Nutrients* 2017;9(4):395. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu9040395>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
64. Ibarra-Reynoso LDR, López-Lemus HL, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Effect of restriction of foods with high fructose corn syrup content on metabolic indices and fatty liver in obese children. *Obesity Facts* 2017;10:332-40.
65. González-Montemayor ÁM, Flores-Gallegos AC, Serrato-Villegas LE, López-Pérez MG, Montañez-Sáenz JC, Rodríguez-Herrera R. Honey and syrups: Healthy and natural sweeteners with functional properties. En: *Natural beverages* [Editores: González-Montemayor ÁM, Flores-Gallegos AC, Serrato-Villegas LE, López-Pérez MG, Montañez-Sáenz JC, Rodríguez-Herrera R]. Academic Press. Londres: 2019. pp. 143-177.
66. Wang R, Yan R, Jiao J, Li F, Zhang H, Chang Z; *et al.* Fruit and vegetable intake and the risk of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of observational studies. *Front Nutr* 2024; 11:1398184. Disponible en: <http://doi:10.3389/fnut.2024.1398184>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
67. Alami F, Alizadeh M, Shateri K. The effect of a fruit-rich diet on liver biomarkers, insulin resistance, and lipid profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2022;57: 1238-49.
68. Donin AS, Dent JE, Nightingale CM, Sattar N, Owen CG, Rudnicka AR; *et al.* Fruit, vegetable and vitamin C intakes and plasma vitamin C: Cross-sectional

- associations with insulin resistance and glycaemia in 9-10 year-old children. *Diabetic Medicine* 2016;33:307-15.
69. Dreher ML. Whole fruits and fruit fiber emerging health effects. *Nutrients* 2018;10(12):1833. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu10121833>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
70. Xi P, Liu RH. Whole food approach for type 2 Diabetes prevention. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:1819-36.
71. Li X, Luan Y, Li Y, Ye S, Wang G, Cai X: *et al.* The effect of high-fructose corn syrup vs. sucrose on anthropometric and metabolic parameters: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2022;9: 1013310. Disponible en: <http://doi:10.3389/fnut.2022.1013310>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.
72. Forshee RA, Storey ML, Allison DB, Glinsmann WH, Hein GL, Lineback DR; *et al.* A critical examination of the evidence relating high fructose corn syrup and weight gain. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2007;47:561-82.
73. White JS. Misconceptions about high-fructose corn syrup: is it uniquely responsible for obesity, reactive dicarbonyl compounds, and advanced glycation endproducts? *J Nutr* 2009;139(6):S1219-S1227. Disponible en: <http://doi:10.3945/jn.108.097998>. Fecha de última visita: 28 de Octubre del 2023.