

Efectos Metabólicos del Consumo Excesivo de Fructosa Añadida

Metabolic Effects of Excessive Fructose Consumption Added

Pamela Carvalho^{1,2}; Eugenia Carvalho^{1,3}; Sandra Barbosa-da-Silva⁴;
Carlos Alberto Mandarim-de-Lacerda⁴; Alfonso Hernández² & Mariano del Sol^{1,5}

CARVALLO, P.; CARVALLO, E.; BARBOSA-DA-SILVA, S.; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A.; HERNÁNDEZ, A. & DEL SOL, M. Efectos metabólicos del consumo excesivo de fructosa añadida. *Int. J. Morphol.*, 37(3):1058-1066, 2019.

RESUMEN: El consumo de fructosa ha aumentado en los últimos 50 años por la incorporación a la dieta de jarabe de maíz alto en fructosa (JMAF), presente en productos industrializados, como las bebidas azucaradas. Se puede asociar la ingesta de fructosa en altas concentraciones con el aumento de la obesidad y trastornos metabólicos. La fructosa, un azúcar natural que se encuentra en muchas frutas, se consume en cantidades significativas en las dietas occidentales. En cantidades iguales, es más dulce que la glucosa o la sacarosa y, por lo tanto, se usa comúnmente como edulcorante. Debido al incremento de obesidad entre la población joven y general y a los efectos negativos que puede tener a corto y largo plazo es importante considerar de donde provienen las calorías que se ingieren diariamente. Esta revisión describirá la relación entre el consumo de fructosa en altas concentraciones y el riesgo de desarrollar obesidad, resistencia a la insulina, lipogénesis de novo e inflamación.

PALABRAS CLAVE: Fructosa; Obesidad; tejido adiposo; resistencia a la insulina.

INTRODUCCIÓN

Nuestros antepasados obtuvieron su alimento de la caza y la recolección, pero la transición al estilo de vida de la sociedad occidental moderna con sus avances tecnológicos en el procesamiento de alimentos, generó a cambios importantes en la ingesta y composición de alimentos. La dieta occidental se caracteriza por un alto consumo de alimentos procesados ricos en grasas saturadas, ácidos grasos trans, sodio, así como un consumo excesivo de azúcar.

La tasa de consumo de fructosa en la dieta, principalmente en combinación con glucosa, ha aumentado en todo el mundo durante los últimos cincuenta años (Vos *et al.*, 2008) y estudios previos en humanos y animales demostraron un vínculo con el aumento de la prevalencia de obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico (Bray *et al.*, 2004; Tappy & Lê, 2010).

Según Hanover & White (1993) la fructosa, que se encuentra en las frutas, se convirtió en un componente im-

portante de la dieta moderna a través de una mayor ingesta de sacarosa (que consiste en una molécula de glucosa y una molécula de fructosa) y jarabe de maíz alto en fructosa (JMAF, que consiste en una mezcla de glucosa y fructosa) que se agrega actualmente a las bebidas y los alimentos (Duffey & Popkin, 2007; Vos *et al.*)

En comparación con la glucosa, la fructosa tiene un índice glucémico más bajo, no genera una respuesta de la insulina, y presenta una capacidad edulcorante ligeramente mayor. Además, la fructosa es un potente nutriente lipogénico y adipogénico. Por ejemplo, en un estudio realizado por Zubiria *et al.*, 2016 se observó que la ingesta de una dieta rica en fructosa aumentaba el potencial adipogénico en las células precursoras de adipocitos (APC) y, por lo tanto, aceleraba la hipertrofia de los adipocitos.

Los azúcares libres en los alimentos suelen ser una combinación de los monosacáridos, glucosa y fructosa. En

¹ Programa de Doctorado en Ciencias Morfológicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

² Universidad Católica de Temuco, Facultad de Ciencias de la Salud, Chile.

³ Universidad Mayor, Temuco, Chile.

⁴ Department of Anatomy, Institute of Biology, Biomedical Center, Laboratory of Morphometry, Metabolism and Cardiovascular Diseases. University do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil.

⁵ Center of Excellence in Morphological and Surgical Studies (CEMyQ), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile. Proyecto DIUFRO-FAPERJ No FPJ15-0013.

los últimos años, la fructosa ha recibido mucha atención negativa (Laughlin, 2014), los resultados de estudios en humanos sugieren que el consumo excesivo de fructosa (en forma de azúcares libres) produce resultados metabólicos desfavorables, tales como, un aumento del contenido de grasa intrahepática, una menor sensibilidad a la insulina, dislipemia y cambios en la adiposidad (Maersk *et al.*, 2012). Por otra parte, Dornas *et al.* (2015) y López Sigüero (2016) señalaron que la evidencia sugiere que la fructosa puede ser una causa predisponente de la inducción de hipertrigliceridemia y otras alteraciones (Fig. 1).

Hoy en día, la obesidad es un importante problema de salud pública en el mundo, que afecta en mayor o menor proporción a todos los grupos demográficos. Las muertes por enfermedades cardiovasculares, cáncer y diabetes representan aproximadamente el 65 % de todas las muertes, y la adiposidad general y principalmente la adiposidad abdominal se asocian con un mayor riesgo de muerte por todos estos trastornos (Paniagua, 2016). Varios estudios aleatorios de bebidas gaseosas que contienen azúcar *versus* bebidas bajas en calorías o sin calorías muestran que el azúcar, 50 % de la cual es fructosa, o la fructosa sola aumenta los triglicéridos, el peso corporal, el tejido adiposo visceral, la grasa muscular y la grasa del hígado (Tappy & Lê; Gatineau

et al., 2017). La fructosa se metaboliza principalmente en el hígado, cuando es absorbida por el hígado, el ATP disminuye rápidamente a medida que el fosfato se transfiere a la fructosa en una forma que facilita la conversión a precursores de lípidos. La ingesta de fructosa aumenta la lipogénesis y también la producción de ácido úrico (Bray, 2013; Johnson *et al.*, 2009; Stanhope, 2016).

Es importante señalar que aunque las frutas contienen fructosa, son menos propensas a inducir alteraciones metabólicas por presentar un menor contenido de fructosa comparado con una bebida industrializada, además, las frutas contienen flavonoides, epicatequina, vitamina C y otros antioxidantes que pueden combatir los efectos adversos de la fructosa, esto explica por qué la ingesta de frutas naturales no está asociada al desarrollo de enfermedad hepática, pero las bebidas azucaradas están asociadas con el síndrome metabólico, porque contienen mayores cantidades de fructosa que son rápidamente absorbidas (Jensen *et al.*, 2018).

Esta revisión permitirá comprender la relación entre el consumo de fructosa añadida a los alimentos en altas concentraciones y el riesgo de desarrollar obesidad, resistencia a la insulina, lipogénesis de novo e inflamación, dañando la salud de la población general.

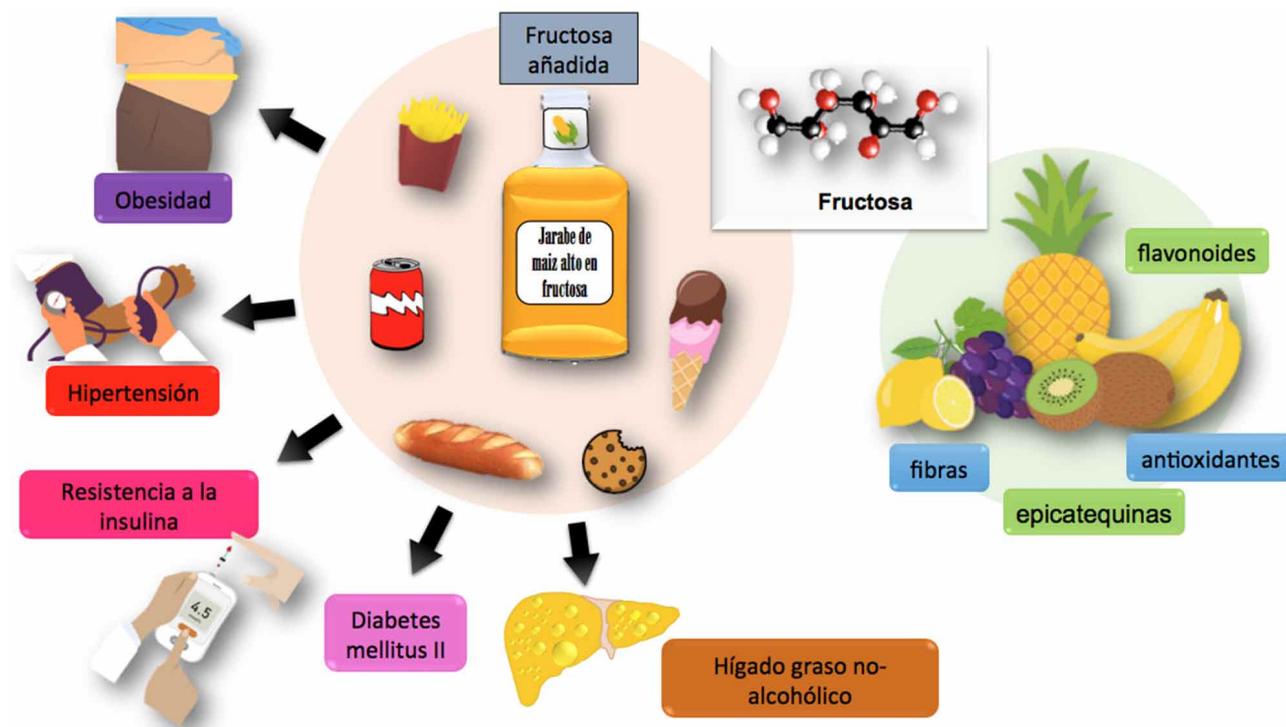


Fig. 1. Efectos metabólicos adversos del consumo excesivo de fructosa presente en los alimentos industrializados. Por otro lado, las frutas presentan fibras, epicatequinas, flavonoides y antioxidantes que ayudan a disminuir el riesgo de causar daño metabólico por la fructosa natural de la fruta.

Evolución del consumo de fructosa. La ingesta de azúcares fue muy baja hasta el siglo XVIII, pero con el desarrollo tecnológico y la industrialización en la extracción de azúcares, éste se convirtió rápidamente en un producto popular, inicialmente utilizado como edulcorante en té y café, luego su uso se extendió a otros productos como la pastelería. Ya en el siglo XX, los azúcares se convirtieron en uno de los principales constituyentes de la dieta (Tappy & Lê). A partir de la información generada por la industria, se estima que el consumo promedio de bebidas gaseosas endulzadas con fructosa, ha aumentado sostenidamente en los últimos años y es equivalente a 300 ml al día por persona, a nivel mundial (Crovetto & Uauy, 2010).

De acuerdo a lo señalado por Tappy & Lê, hasta la década de 1960, la sacarosa era considerada casi como un edulcorante exclusivo, pero la industria alimentaria desarrolló y puso en práctica tecnologías que permitían extraer el almidón del maíz promoviendo la hidrólisis y su conversión en glucosa, siendo parte de esta glucosa convertida en fructosa a través de isomerización enzimática y esto permitió la producción de edulcorantes derivados de maíz, entre los cuales se encuentra el JMAF.

El JMAF es muy utilizado en productos industrializados por presentar bajo costo y un alto poder edulcorante, está presente en golosinas, pasteles y bebidas endulzadas, siendo el principal mecanismo de la ingesta excesiva de fructosa por la población (Tappy & Lê). Se considera que el alto consumo de fructosa libre (presente en bebidas endulzadas con JMAF) es un importante contribuyente a la "epidemia de la obesidad" (Glendinning *et al.*, 2010).

Antes de la industrialización de alimentos, el consumo promedio de fructosa era de 15 g de fructosa al día, hoy en día el consumo promedio de un adolescente es de 72,8 g / día, porque la fructosa ha sido utilizada en diversos alimentos y así ha aumentado drásticamente su consumo en las últimas décadas (Sánchez-Lozada *et al.*, 2010). Las investigaciones han demostrado que el alto consumo de fructosa mayor a 50 g/día puede estar relacionado con el desarrollo del síndrome metabólico.

En los últimos años, las directrices de salud mundiales han llamado a una reducción en el consumo de alimentos que contienen azúcares libres (conocidos como azúcares añadidos), encontrados en cereales para el desayuno con alto contenido de azúcar, bebidas azucaradas y golosinas. Considerando que el consumo excesivo de azúcares de la dieta contribuye al desarrollo de enfermedades metabólicas, como la obesidad, hígado graso no alcohólico (NAFLD), y la diabetes tipo 2 (Yang *et al.*, 2014).

La Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 (Ministerio de Salud, 2017) realizada en Chile, determinó que la prevalencia del sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida afecta a un 74,2 % de la población, siendo esta condición un factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades metabólicas. Este es un problema que se inicia precozmente, pues más de un 50 % de los niños y niñas presenta obesidad o sobrepeso, lo que hace de esta condición el principal problema de salud pública en todos los grupos etáreos (Ministerio de Salud, 2018).

Fructosa versus glucosa. La fructosa no produce el nivel de saciedad que se observa después de una comida a base de glucosa (Teff *et al.*, 2004; Page *et al.*, 2013). En un estudio realizado con 2 grupos de ratones durante 10 semanas, un grupo fue alimentado con dieta alta en fructosa (18 % de calorías totales) y el otro con dieta alta en glucosa (18 % de calorías totales), se observó que los ratones alimentados con fructosa aumentaron significativamente de peso, masa del hígado y masa grasa en comparación con los ratones alimentados con glucosa. Por tanto la fructosa contribuyó al aumento de tejido adiposo aún en ausencia de una excesiva ingesta calórica (Rendeiro *et al.*, 2015). La fructosa aislada también indujo mayores efectos perjudiciales sobre la glicemia, insulina y las concentraciones de triglicéridos en comparación con la glucosa, y se ha descubierto que la fructosa promueve una mayor ingesta de alimentos, aumento de peso corporal y peso del hígado en los roedores (DiNicolantonio *et al.*, 2015; Kolderup & Svihus, 2015).

Relación entre fructosa y aumento de peso corporal. Debido a que la insulina y la leptina proporcionan señales clave que transmiten información sobre la ingesta de energía y las reservas de grasa corporal al sistema nervioso central para la regulación a largo plazo de la ingesta de alimentos y la homeostasis energética. Por otra parte, la grelina es responsable de la estimulación de la ingesta de alimentos. El consumo de una dieta alta en fructosa disminuye las concentraciones circulantes de insulina y leptina y atenúa la supresión posprandial de la grelina, lo que podría contribuir al aumento de la ingesta de calorías y por tanto, al aumento de peso y la obesidad después (Schaefer *et al.*, 2009).

En un estudio realizado por Rönn *et al.* (2013) con ratas hembras, estas se dividieron en dos grupos: un grupo expuesto y un grupo control. El grupo expuesto recibió agua potable que contenía fructosa al 5 % durante siete semanas y luego al 20 % durante tres semanas. Antes de la eutanasia, se realizó una resonancia magnética de todo el cuerpo para determinar los volúmenes de tejido adiposo total y visceral, y de tejido magro. El aumento de peso fue 5,2 % mayor en las ratas expuestas a fructosa que en los controles (P = 0,042). Los volúmenes de tejido adiposo total y visceral fue-

ron de 5,2 cm³ (P = 0,017) y 3,1 cm³ (P = 0,019) mayores, respectivamente, mientras que los volúmenes de tejido magro no presentaron diferencias. El nivel de triglicéridos y apolipoproteína a1 fue mayor en ratas expuestas a fructosa.

Resistencia a la insulina. Las primeras alteraciones básicas inducidas por la fructosa son: el aumento del estrés oxidativo, la glucosilación de proteínas, la inflamación, la dislipemia y la resistencia a la insulina (Gatineau *et al.*).

Varios estudios han demostrado el efecto deletéreo de la fructosa, en el metabolismo de la glucosa y en la sensibilidad a la insulina. De hecho, una dieta rica en fructosa aumenta la glicemia en ayuno y produce a la resistencia a la insulina hepática en personas sanas. La resistencia a la insulina está íntimamente ligada a los trastornos del metabolismo lipídico, más específicamente, los individuos resistentes a la insulina presentan un mayor depósito lipídico intracelular, que puede generar metabolitos tóxicos derivados de los lípidos, tales como diacilglicerol, acil-CoA y ceramidas. La presencia de estos metabolitos en el ambiente intracelular lleva a una mayor fosforilación de serina / treonina del sustrato del receptor de insulina-1 (IRS-1), que ha mostrado reducir la señalización de insulina (Stanhope). Además, el consumo de fructosa genera aumento de los niveles de lípidos hepáticos y se asocia con un aumento de la síntesis y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

De acuerdo a los estudios realizados por Stanhope & Havel (2008) una elevación de los ácidos grasos libres sistémicos y VLDL produce un aumento de la captación de lípidos en los órganos periféricos, como el tejido adiposo y el músculo esquelético, lo que contribuye a la resistencia sistémica a la insulina. Por otra parte, Aijälä *et al.* (2013) señalaron que la fructosa puede promover la resistencia a la leptina, empeorando la obesidad y la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina puede ser una causa secundaria de obesidad en el consumo de un producto hiperenergético y con alto contenido de fructosa (Le *et al.*, 2008), señalando nuevamente la importancia de relacionar el impacto directo de la fructosa y las consecuencias de comer en exceso y la obesidad.

Hay mucha evidencia en modelos experimentales animales que apoyan la idea de que la fructosa, cuando se consume en altas cantidades, contribuye a la resistencia de la insulina hepática y periférica (Lê *et al.*, 2009; Magliano *et al.*, 2015; Schultz *et al.*, 2015). En ratas alimentadas con una dieta rica en fructosa al 66 % por 2 semanas, se encontró una disminución en el número de receptores de insulina hepáticos y esqueléticos, así como una disminución en la expresión de sus genes (Catena *et al.*, 2003). Por otro lado,

se observó una disminución de la fosforilación del receptor de insulina, inducida por la insulina (Bezerra *et al.*, 2000).

Tres semanas de una dieta rica en fructosa al 10 % indujeron cambios adaptativos en los islotes pancreáticos de ratas: disminución de la masa de células β al aumentar las células apoptóticas, aumento de la liberación de insulina inducida por la glucosa y el metabolismo de la glucosa en los islotes, aumento de la glucoquinasa, pero no de la actividad de la hexoquinasa (Rizkalla, 2010). Estas modificaciones dieron como resultado un aumento de la liberación de insulina, a pesar de la reducción marcada de la masa de células β produciendo hiperinsulinemia, tolerancia a la glucosa alterada y resistencia a la insulina.

En el hígado, la fructosa experimenta un metabolismo intermedio de tres pasos (es decir, "fructólisis") que genera triosas-fosfatos que se unen a la vía de la glucólisis. Los productos sintetizados, a su vez, pueden ser secretados en la circulación o proporcionar glucógeno hepático y grupos de triglicéridos (Sun & Empie, 2012). Como resultado notable de este metabolismo hepatocéntrico, la fructosa induce muy poca secreción de insulina. Estos aumentos inducidos por la fructosa en la producción de glucosa hepática y la secreción de VLDL y TG (triglicéridos) fueron propuestos por varios autores como marcadores tempranos de enfermedades cardiometabólicas (Hu, 2013; Bray & Popkin, 2014). La fructosa podría aumentar el riesgo metabólico al promover el depósito de grasa visceral e intrahepática, la hipertrigliceridemia y la hipertensión (Rosset *et al.*, 2016).

Lipogénesis de novo a partir de la fructosa. La fructosa se metaboliza casi completamente en el hígado y se utiliza en la reposición del glucógeno hepático y síntesis de ácidos grasos, mientras que una gran parte de la glucosa de la dieta atraviesa el hígado y se dirige al músculo esquelético donde se degrada a CO₂, H₂O y ATP, y al tejido adiposo donde se convierte en glicerol fosfato para la síntesis de triglicéridos y producción de energía. Los productos del metabolismo de la fructosa son el glucógeno hepático, los ácidos grasos y los triglicéridos. El metabolismo de la fructosa se divide en dos fases: la primera, la síntesis de triosas: dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y gliceraldehido-3P (Ga3P), y la segunda es la que convierte estas triosas en glucógeno o en piruvato, que entra en el ciclo tricarboxílico, se convierte en citrato y se dirige hacia la síntesis de novo de los ácidos grasos (palmitato) (Stanhope; Stanhope *et al.*, 2009) la Figura 2 presenta un esquema de cómo ocurre la lipogénesis de novo.

Un estudio describió que la fructosa podría contribuir a la obesidad al estimular la proteína de unión al elemento receptor de esterol 1c (SREBP-1c) independiente de la insulina, que activa los genes involucrados en lipogénesis

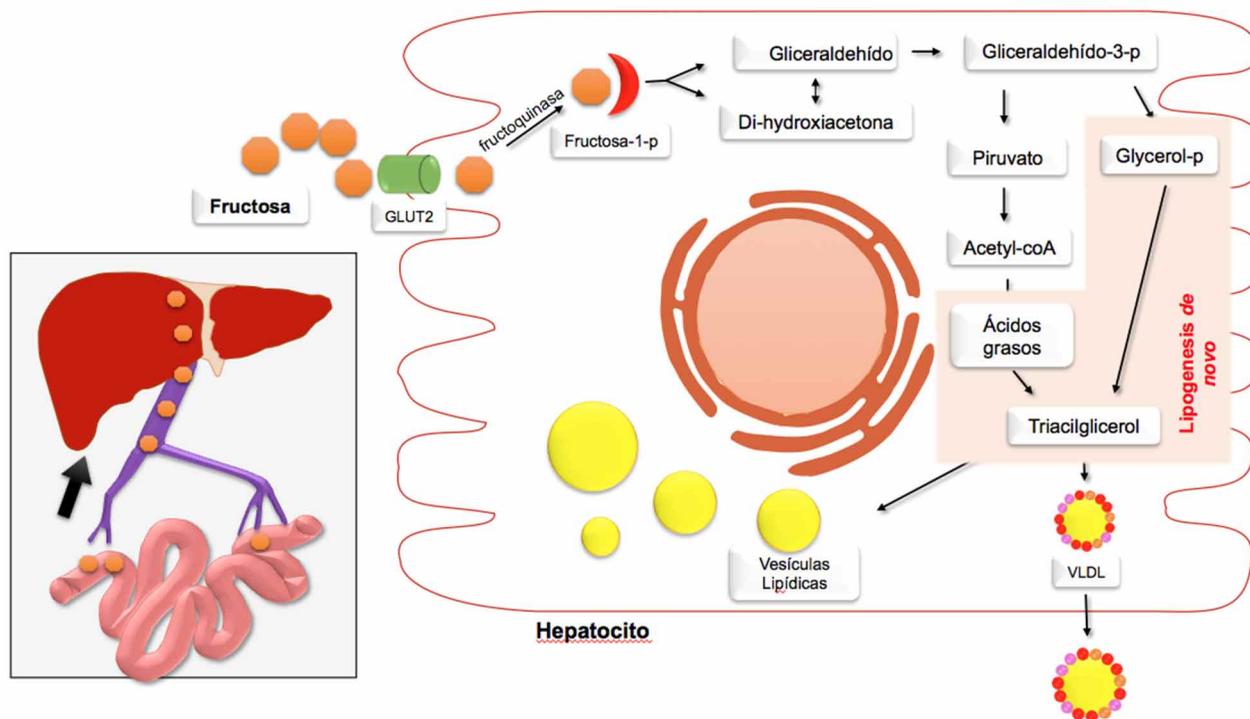


Fig. 2. Vía metabólica de la fructosa. Metabolismo de la fructosa cargada por su transportador GLUT2 del intestino hasta el hígado, donde se metaboliza y participa en el ciclo de Krebs, en condiciones de ingesta normal, o puede ser utilizada en la vía de la lipogénesis de *novo*, cuando es ingerida en exceso.

de novo (Matsuzaka *et al.*, 2004) y genera ácidos grasos para la producción de triglicéridos en el hígado. Se ha observado un aumento del triglicéridos en plasma en ayunas después de la ingesta excesiva de fructosa en la dieta en individuos sanos y en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (Bantle *et al.*, 2000).

Efectos de la fructosa en el tejido adiposo. Es necesario aclarar que la ruta de utilización de la fructosa en el tejido adiposo es muy diferente de la del metabolismo hepático. La principal enzima de metabolización de la fructosa es la fructoquinasa (ketoheoxoquinasa, KHK), que utilizan ATP para transformar la fructosa a fructosa-1-fosfato. Por lo tanto, el exceso de fructosa resultan en la rápida depleción intracelular de los niveles de ATP, activación de AMP deaminasa, y generación de ácido úrico. En los adipocitos debido a la falta de fructoquinasa, la fructosa se metaboliza por hexoquinasa a fructosa-6-fosfato, que puede promover la producción de glucocorticoides a través del estimulación de la actividad de 11 β - Hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 (11- HSD1) (Legeza *et al.*, 2017).

El tejido adiposo presenta una menor sensibilidad a los efectos perjudiciales de los factores nutricionales, que otros tejidos (Kim *et al.*, 2011) Se sabe que la ingesta de fructosa es un potente modulador de la lipogénesis de novo

ya que si se administra directamente al hígado en altas concentraciones aumenta la expresión de las enzimas implicadas en la lipogénesis, es un estimulador directo del factor de transcripción SREBP1-c que aumenta la expresión de genes lipogénicos (Softic *et al.*, 2016). Por otra parte, la susceptibilidad a las disfunciones que dependen de la composición de la dieta entre hombres y mujeres, no está bien investigada y los estudios experimentales del síndrome metabólico generalmente se realizan en animales machos. Se ha sugerido que la disfunción metabólica inducida por la fructosa podría estar relacionada con la acumulación de grasa abdominal, independiente de la obesidad general, en las mujeres (Pektas *et al.*, 2015). Algunos estudios respaldan que el estrógeno protege a las mujeres de los signos de alteraciones metabólicas inducidas por la dieta (Gómez-Pérez *et al.*, 2008; Stubbins *et al.*, 2012).

Un estudio prospectivo reciente de 6 años, utilizó tomografía computarizada (TC) para examinar las asociaciones entre la ingesta de bebidas azucaradas y la cantidad y calidad del tejido adiposo abdominal. Un alto consumo de bebidas azucaradas se asoció con una mayor proporción de volumen adiposo subcutáneo y una disminución del tejido adiposo visceral. No se observaron cambios en el tejido adiposo abdominal visceral o subcutáneo en individuos que consumían bebidas dietéticas (Ma *et al.*, 2016).

Hasta la fecha, muy pocos estudios de intervención han investigado la relación entre el consumo de fructosa y la adiposidad en humanos. Un estudio evaluó los efectos relativos del consumo de glucosa y bebidas endulzadas con fructosa en personas obesas y con sobrepeso durante 10 semanas, lo que proporcionaba el 25 % de sus necesidades energéticas. Ambos grupos de estudio mostraron aumento de peso (1,4 % y 1,8 %, respectivamente) durante la intervención, los resultados mostraron que el consumo de fructosa aumentó la lipogénesis de *novo*, promoviendo específicamente la deposición de lípidos en el tejido adiposo blanco, produciendo dislipidemia, alteración de la remodelación de las lipoproteínas y disminución de la sensibilidad a la insulina (Stanhope *et al.*).

Hay evidencia en humanos de que la fructosa puede influir en la liberación de ácidos grasos no esterificados (NEFA) del tejido adiposo (Tappy *et al.*, 1986). Las bases mecánicas que sustentan estas observaciones siguen siendo investigadas, incluida la contribución de los efectos indirectos, como un aumento del flujo de lípidos desde el hígado. Sin embargo, es válido tener en cuenta que GLUT5, que facilita el transporte de fructosa a los tejidos (Douard & Ferraris, 2008), se expresa fácilmente en el tejido adiposo de humanos lo que demuestra la capacidad de captación de fructosa (Shepherd *et al.*, 1992).

Resultados de estudios experimentales demostraron que la expansión masiva del tejido adiposo visceral registrada en ratas con dieta alta en fructosa resulta de la combinación de adipogénesis inicial acelerada e hipertrofia celular final (Zubiría *et al.*, 2013). Queda por determinar si la ingesta de fructosa (10 %) durante períodos más largos podría perpetuar ambos procesos, o si la hipertrofia celular sigue siendo responsable de una mayor expansión del tejido adiposo visceral, como se observa en la obesidad moderada o severa. Por otra parte, la dieta alta en fructosa produce activación del eje ACE/AT1r tanto en el tejido adiposo como en el hígado, produciendo inflamación de estos tejidos (Magliano *et al.*)

Deposición de lípidos

Humanos. El aumento del tejido adiposo blanco está relacionada con la resistencia a la insulina y la inflamación (Bastard *et al.*, 2006). Stanhope *et al.* mostraron marcadas diferencias en los efectos metabólicos de la fructosa y la glucosa durante un estudio ambulatorio de 8 semanas cuando los sujetos consumieron sus dietas habituales *ad libitum* y bebidas endulzadas con fructosa o glucosa que comprendían el 25 % de sus necesidades de energía. Las bebidas azucaradas con fructosa promovieron la deposición de lípidos intraabdominales y la producción de lípidos hepáticos, aumento del colesterol y disminución de la sensibilidad a la insulina, lo que sugiere que el

consumo de fructosa puede promover específicamente la deposición de lípidos en los tejidos adiposos viscerales.

Ratas. Las ratas alimentadas con dietas altas en fructosa tenían una mayor masa de tejido adiposo abdominal (TAA) sin cambios en el peso corporal, y niveles plasmáticos más elevados de triglicéridos, ácidos grasos y sustancia reactiva al ácido tiobarbitúrico (TBARS) (Fariña *et al.*, 2013). En otro estudio, las ratas alimentadas con una dieta rica en fructosa exhibieron un aumento significativo en la insulina plasmática, los triglicéridos, los ácidos grasos no esterificados y la peroxidación lipídica, junto con un aumento significativo de los lípidos corporales y el TAB epididimal y mesentérico, en comparación con los controles. El consumo a largo plazo de fructosa provocó notables modificaciones morfológicas y funcionales, particularmente en el TAB intraabdominal que son altamente predictivos de obesidad, RI y que contribuyen a aumentar la gravedad de las alteraciones metabólicas en una dieta alta en fructosa (Crescenzo *et al.*, 2014). En el tejido adiposo de ratas, la dieta alta en fructosa (60 %) indujo una disminución en la actividad de la lipasa y un aumento de la lipogénesis (Rodrigues *et al.*, 2016). La combinación de estrés y fructosa provocó una elevación de la expresión de (11-HSD1) y la concentración de corticosterona intracelular. La fructosa induce la expresión de todos los genes lipogénicos examinados y la acumulación nuclear de PPAR γ , estimulando la adipogénesis, mientras que el estrés regula la lipasa sensible a las hormonas (HSL), reduciendo el tejido adiposo independiente del consumo de fructosa (Kovacevic *et al.*, 2017).

Inflamación

Las secreciones del tejido adiposo tales como: adipocinas (adiponectina, resistina, apelina y visfatina), hormonas (leptina) y quimioquinas (MCP-1, IL-8, IL-6, IL-1, Ang-II, TNF e IL-10), modulan la homeostasis de toda la energía. En presencia de un alto consumo de fructosa, el tejido adiposo es un órgano clave, dando lugar a la secreción de citoquinas inflamatorias en la circulación sistémica (Pektas *et al.*, 2016). La respuesta inflamatoria, acompañada de cambios morfológicos y funcionales, aumento de la adiposidad visceral y la acumulación de grasa, y el deterioro de la señalización de la insulina se han detectado en el tejido adiposo de humanos o en roedores con una dieta alta en fructosa (Pektas *et al.*, 2016). La disfunción endotelial inducida por fructosa se relaciona con una infiltración significativa de macrófagos y células T en el tejido adiposo perivascular (Jia *et al.*, 2014).

El consumo excesivo de fructosa añadida provoca cambios metabólicos que resultan en inflamación crónica de bajo grado, resistencia a la insulina y adiposidad (Basciano *et al.*, 2005). En dietas que contienen glucosa y fructosa, estos monosacáridos se absorben y metabolizan de forma

diferente. La fructosa en particular, no sólo se metaboliza de forma diferente de la glucosa sino que además no requiere de la insulina y su metabolismo también puede producir inflamación (Tchernof & Després, 2013). Debido a la inflamación inducida por la fructosa, también se produce un aumento en la 11-HSD1, conduciendo a un aumento del cortisol intracelular de los adipocitos subcutáneos (haciéndolos resistentes a la insulina), provocando que menos ácidos grasos entren en el adipocito subcutáneo mientras más son expulsados para almacenamiento en depósitos viscerales y en el hígado (Vasiljevic *et al.*, 2014).

Varios estudios han demostrado que el consumo excesivo de fructosa puede conducir a un aumento de la infiltración de macrófagos (por inducción de la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1) en adipocitos (Glushakova *et al.*, 2008; Hotamisligil *et al.*, 1993).

El aumento de reclutamiento de macrófagos en los adipocitos es la causa de la liberación de citoquinas proinflamatorias, tales como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que conduce a mayor inflamación (Hotamisligil *et al.*).

La alteración de la función del tejido adiposo y la producción de citoquinas inflamatorias producidos por la fructosa pueden agravar el desarrollo de trastornos metabólicos (Torres-Leal *et al.*, 2010). Además, se ha estudiado que la dieta alta en fructosa en ratas, activa los factores inflamatorios tales como el factor nuclear kappa B (NF κ B) y TNF α en el hígado, pero no en el tejido adiposo, mostrando efectos específicos según tejido (Velickovic *et al.*, 2013). En este sentido, se ha demostrado que la ingesta JMAF por 12 semanas causó daño vascular temprano y resistencia a la insulina, y produjo un estado subinflamatorio en el hígado, a pesar del aumento de la lipogénesis hepática (Babacanoglu *et al.*, 2013; Sadi *et al.*, 2015). La exposición a fructosa aumentó la esteatosis hepática acompañada de estrés oxidativo e inflamación, lo que produjo la apoptosis de hepatocitos en ratones C57BL/6J hembra (Choi *et al.*, 2017).

El consumo de cantidades elevadas de fructosa no solo causa obesidad visceral, sino que también induce cambios inflamatorios en el tejido adiposo visceral, incluida la infiltración de macrófagos, la producción de adipocinas inflamatorias y la disminución de los niveles de adiponectina. Estos cambios pueden estar mediados por la señalización del estrés del retículo endoplasmático, pero solo el metabolismo dependiente de ketohesoxikinasa-C (KHK-C) de la fructosa en el hígado puede desencadenar todos estos cambios en el tejido adiposo visceral (Marek *et al.*, 2015). Estos procesos adversos en la grasa visceral inducidos por la fructosa pueden causar resistencia a la adiponectina. Según Ballak *et al.* (2015) el

efecto de la insulina se inicia por la activación de su receptor, a través de los sustratos del receptor de insulina (IRS-1 e IRS-2), que desencadenan vías de señalización en los adipocitos. En la obesidad, los macrófagos se infiltran en el tejido adiposo y comienzan a inducir citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-1 beta (IL-1 β), el TNF α y IL-6, que pueden interferir con la señalización de insulina en adipocitos. La ingesta de fructosa al 10 % en agua, por 24 semanas activa tanto la señalización de la insulina como la vía inflamatoria en el tejido adiposo de ratas macho y hembra (Pektas *et al.*, 2016).

CONCLUSIONES

La alimentación con alto contenido de fructosa añadida, puede causar varios efectos adversos, la fructosa estimula la lipogénesis de novo más que otras fuentes de carbohidratos. Sin embargo, no está claro si todos los efectos del exceso de consumo de la fructosa en la dieta, que se han observado en animales ocurren en humanos. Las dosis relativas de fructosa consumidas en experimentos con animales son mucho mayores que las que consumen los humanos diariamente. Entre las recomendaciones realizadas por la OMS, la de mayor evidencia aconseja reducir la ingesta de azúcares refinados (naturales o añadidos) a menos del 10 % de la ingesta calórica total en niños y adultos, con el fin de poder controlar los problemas de salud pública generados principalmente por el consumo excesivo de fructosa añadida en los alimentos.

CARVALLO, P.; CARVALLO, E.; BARBOSA-DA-SILVA, S.; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A.; HERNÁNDEZ, A. & DEL SOL, M. Metabolic effects of excessive fructose consumption added. *Int. J. Morphol.*, 37(3):1058-1066, 2019.

SUMMARY: The consumption of fructose has increased in the last 50 years due to the incorporation into the diet of high fructose corn syrup (HFCS), present in industrialized products, such as sugary drinks. The intake of fructose in high concentrations can be associated with the increase of obesity and metabolic disorders. Fructose, a natural sugar found in many fruits, is consumed in significant quantities in Western diets. In equal amounts, it is sweeter than glucose or sucrose and, therefore, is commonly used as a sweetener. Due to the increase of obesity among the young and general population and the negative effects that can have in the short and long term it is important to consider where the calories that are ingested daily come from. This review will describe the relationship between fructose consumption in high concentrations and the risk of developing obesity, insulin resistance, de novo lipogenesis, nonalcoholic fatty liver, inflammation and metabolic syndrome.

KEY WORDS: Fructose; Obesity; adipose tissue; Insulin resistance.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aijälä, M.; Malo, E.; Ukkola, O.; Bloigu, R.; Lehenkari, P.; Autio-Harmainen, H.; Santaniemi, M. & Kesäniemi, Y. A. Long-term fructose feeding changes the expression of leptin receptors and autophagy genes in the adipose tissue and liver of male rats: a possible link to elevated triglycerides. *Genes Nutr.*, 8(6):623-35, 2013.
- Babacanoglu, C.; Yildirim, N.; Sadi, G.; Pektas, M. B. & Akar, F. Resveratrol prevents high-fructose corn syrup-induced vascular insulin resistance and dysfunction in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 60:160-7, 2013.
- Ballak, D. B.; Stienstra, R.; Tack, C. J.; Dinarello, C. A. & van Diepen, J. A. IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cytokine*, 75(2):280-90, 2015.
- Bantle, J. P.; Raatz, S. K.; Thomas, W. & Georgopoulos, A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 72(5):1128-34, 2000.
- Basciano, H.; Federico, L. & Adeli, K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr. Metab. (Lond.)*, 2(1):5, 2005.
- Bastard, J. P.; Maachi, M.; Lagathu, C.; Kim, M. J.; Caron, M.; Vidal, H.; Capeau, J. & Feve, B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw.*, 17(1):4-12, 2006.
- Bezerra, R. M.; Ueno, M.; Silva, M. S.; Tavares, D. Q.; Carvalho, C. R. & Saad, M. J. A high fructose diet affects the early steps of insulin action in muscle and liver of rats. *J. Nutr.*, 130(6):1531-5, 2000.
- Bray, G. A. & Popkin, B. M. Dietary sugar and body weight: have we reached a crisis in the epidemic of obesity and diabetes?: health be damned! Pour on the sugar. *Diabetes Care*, 37(4):950-6, 2014.
- Bray, G. A. Energy and fructose from beverages sweetened with sugar or high-fructose corn syrup pose a health risk for some people. *Adv. Nutr.*, 4(2):220-5, 2013.
- Bray, G. A.; Nielsen, S. J. & Popkin, B. M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 79(4):537-43, 2004.
- Catena, C.; Giacchetti, G.; Novello, M.; Colussi, G.; Cavarape, A. & Sechi, L. A. Cellular mechanisms of insulin resistance in rats with fructose-induced hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 16(11 Pt. 1):973-8, 2003.
- Choi, Y.; Abdelmegeed, M. A. & Song, B. J. Diet high in fructose promotes liver steatosis and hepatocyte apoptosis in C57BL/6J female mice: Role of disturbed lipid homeostasis and increased oxidative stress. *Food Chem. Toxicol.*, 103:111-21, 2017.
- Crescenzo, R.; Bianco, F.; Coppola, P.; Mazzoli, A.; Valiante, S.; Liverini, G. & Iossa, S. Adipose tissue remodeling in rats exhibiting fructose-induced obesity. *Eur. J. Nutr.*, 53(2):413-9, 2014.
- Crovetto, M. & Uauy, R. Cambios en el consumo aparente de nutrientes en el Gran Santiago 1988-1997 en hogares según ingreso y su probable relación con patrón de enfermedades crónicas no transmisibles. *Rev. Med. Chile*, 138(9):1091-108, 2010.
- DiNicolantonio, J. J.; O'Keefe, J. H. & Lucan, S. C. Added fructose: a principal driver of type 2 diabetes mellitus and its consequences. *Mayo Clin. Proc.*, 90(3):372-81, 2015.
- Dornas, W. C.; de Lima, W. G.; Pedrosa, M. L. & Silva, M. E. Health implications of high-fructose intake and current research. *Adv. Nutr.*, 6(6):729-37, 2015.
- Douard, V. & Ferraris, R. sP. Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 295(2):E227-37, 2008.
- Duffey, K. J. & Popkin, B. M. Shifts in patterns and consumption of beverages between 1965 and 2002. *Obesity (Silver Spring)*, 15(11):2739-47, 2007.
- Fariña, J. P.; García, M. E.; Alzamendi, A.; Giovambattista, A.; Marra, C. A.; Spinedi, E. & Gagliardino, J. J. Antioxidant treatment prevents the development of fructose-induced abdominal adipose tissue dysfunction. *Clin. Sci. (Lond.)*, 125(2):87-97, 2013.
- Gatineau, E.; Polakof, S.; Dardevet, D. & Mosoni, L. Similarities and interactions between the ageing process and high chronic intake of added sugars. *Nutr. Res. Rev.*, 30(2):191-207, 2017.
- Glendinning, J. I.; Breinager, L.; Kyriou, E.; Lacuna, K.; Rocha, R. & Sclafani, A. Differential effects of sucrose and fructose on dietary obesity in four mouse strains. *Physiol. Behav.*, 101(3):331-43, 2010.
- Glushakova, O.; Kosugi, T.; Roncal, C.; Mu, W.; Heinig, M.; Cirillo, P.; Sánchez-Lozada, L. G.; Johnson, R. J. & Nakagawa, T. Fructose induces the inflammatory molecule ICAM-1 in endothelial cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 19(9):1712-20, 2008.
- Gómez-Pérez, Y.; Amengual-Cladera, E.; Català-Niell, A., Thomàs-Moyà, E.; Gianotti, M.; Proenza, A. M. & Lladó, I. Gender dimorphism in high-fat-diet-induced insulin resistance in skeletal muscle of aged rats. *Cell. Physiol. Biochem.*, 22(5-6):539-48, 2008.
- Hanover, L. M. & White, J. S. Manufacturing, composition, and applications of fructose. *Am. J. Clin. Nutr.*, 58(5 Suppl.):724S-732S, 1993.
- Hotamisligil, G. S.; Shargill, N. S. & Spiegelman, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091):87-91, 1993.
- Hu, F. B. Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. *Obes. Rev.*, 14(8):606-19, 2013.
- Jensen, T.; Abdelmalek, M. F.; Sullivan, S.; Nadeau, K. J.; Green, M.; Roncal, C.; Nakagawa, T.; Kuwabara, M.; Sato, Y.; Kang, D. H.; et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 68(5):1063-75, 2018.
- Jia, G.; Aroor, A. R.; Whaley-Connell, A. T. & Sowers, J. R. Fructose and uric acid: is there a role in endothelial function? *Curr. Hypertens. Rep.*, 16(6):434, 2014.
- Johnson, R. J.; Perez-Pozo, S. E.; Sautin, Y. Y.; Manitius, J.; Sanchez-Lozada, L. G.; Feig, D. I.; Shafiq, M.; Segal, M.; Glasscock, R. J.; Shimada, M.; et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr. Rev.*, 30(1):96-116, 2009.
- Kim, S.; Jin, Y.; Choi, Y. & Park, T. Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice. *Biochem. Pharmacol.*, 81(11):1343-51, 2011.
- Kolderup, A. & Svihus, B. Fructose metabolism and relation to atherosclerosis, type 2 diabetes, and obesity. *J. Nutr. Metab.*, 2015:823081, 2015.
- Kovacevic, S.; Nestorov, J.; Matic, G. & Elakovic, I. Fructose and stress induce opposite effects on lipid metabolism in the visceral adipose tissue of adult female rats through glucocorticoid action. *Eur. J. Nutr.*, 56(6):2115-28, 2017.
- Laughlin, M. R. Normal roles for dietary fructose in carbohydrate metabolism. *Nutrients*, 6(8):3117-29, 2014.
- Lê, K. A.; Ith, M.; Kreis, R.; Faeh, D.; Bortolotti, M.; Tran, C.; Boesch, C. & Tappy, L. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.*, 89(6):1760-5, 2009.
- Legeza, B.; Marcolongo, P.; Gamberucci, A.; Varga, V.; Bánhegyi, G.; Benedetti, A. & Odermatt, A. Fructose, glucocorticoids and adipose tissue: implications for the metabolic syndrome. *Nutrients*, 9(5):E426, 2017.
- López Sigüero, J. P. Riesgos metabólicos del consumo excesivo de bebidas con azúcares refinados. *Nutr. Hosp.*, 33(2):199-200, 2016.
- Ma, J.; McKeown, M. J.; Hwang, S. J.; Hoffmann, U.; Jacques, P. F. & Fox, C. S. Sugar-Sweetened Beverage Consumption Is Associated With Change of Visceral Adipose Tissue Over 6 Years of Follow-Up. *Circulation*, 133(4):370-7, 2016.
- Maersk, M.; Belza, A.; Stødkilde-Jørgensen, H.; Ringgaard, S.; Chabanova, E.; Thomsen, H.; Pedersen, S. B.; Astrup, A. & Richelsen, B. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 95(2):283-9, 2012.
- Magliano, D. C.; Penna-de-Carvalho, A.; Vazquez-Carrera, M.; Mandarim-de-Lacerda, C. A. & Aguilá, M. B. Short-term administration of GW501516 improves inflammatory state in white adipose tissue and liver damage in high-fructose-fed mice through modulation of the renin-angiotensin system. *Endocrine*, 50(2):355-67, 2015.
- Marek, G.; Pannu, V.; Shanmugham, P.; Pancione, B.; Mascia, D.; Crosson, S.; Ishimoto, T. & Sautin, Y. Y. Adiponectin resistance and proinflammatory changes in the visceral adipose tissue induced by fructose consumption via ketohexokinase-dependent pathway. *Diabetes*, 64(2):508-18, 2015.

- Matsuzaka, T.; Shimano, H.; Yahagi, N.; Amemiya-Kudo, M.; Okazaki, H.; Tamura, Y.; Iizuka, Y.; Ohashi, K.; Tomita, S.; Sekiya, M.; *et al.* Insulin-independent induction of sterol regulatory element-binding protein-1c expression in the livers of streptozotocin-treated mice. *Diabetes*, 53(3):560-9, 2004.
- Ministerio de Salud. Encuesta Nacional De Salud 2016-2017 Primeros resultados. Santiago de Chile, Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, 2017. Available from: http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
- Ministerio de Salud. *Política Nacional de Alimentación y Nutrición en Chile*. Santiago de Chile, Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, 2018.
- Page, K. A.; Chan, O.; Arora, J.; Belfort-Deaguiar, R.; Dzuira, J.; Roehmholdt, B.; Cline, G. W.; Naik, S.; Sinha, R.; Constable, R. T.; *et al.* Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *JAMA*, 309(1):63-70, 2013.
- Paniagua, J. A. Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome. *World J. Diabetes*, 7(19):483-514, 2016.
- Pektas, M. B.; Koca, H. B.; Sadi, G. & Akar, F. Dietary Fructose Activates Insulin Signaling and Inflammation in Adipose Tissue: Modulatory Role of Resveratrol. *Biomed. Res. Int.*, 2016:8014252, 2016.
- Pektas, M. B.; Sadi, G. & Akar, F. Long-Term Dietary Fructose Causes Gender-Different Metabolic and Vascular Dysfunction in Rats: Modulatory Effects of Resveratrol. *Cell. Physiol. Biochem.*, 37(4):1407-20, 2015.
- Rendeiro, C.; Masnik, A. M.; Mun, J. G.; Du, K.; Clark, D.; Dilger, R. N.; Dilger, A. C. & Rhodes, J. S. Fructose decreases physical activity and increases body fat without affecting hippocampal neurogenesis and learning relative to an isocaloric glucose diet. *Sci. Rep.*, 5:9589, 2015.
- Rizkalla, S. W. Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutr. Metab. (Lond.)*, 7:82, 2010.
- Rodrigues, A. H.; Moreira, C. C.; Mario, É. G.; de Souza Cordeiro, L. M.; Avelar, G. F.; Botion, L. M. & Chaves, V. E. Differential modulation of cytosolic lipases activities in liver and adipose tissue by high-carbohydrate diets. *Endocrine*, 53(2):423-32, 2016.
- Rönn, M.; Lind, P. M.; Karlsson, H.; Cvek, K.; Berglund, J.; Malmberg, F.; Orberg, J.; Lind, L.; Ortiz-Nieto, F. & Kullberg, J. Quantification of total and visceral adipose tissue in fructose-fed rats using water-fat separated single echo MRI. *Obesity (Silver Spring)*, 21(9):E388-95, 2013.
- Rosset, R.; Surowska, A. & Tappy, L. Pathogenesis of cardiovascular and metabolic diseases: are fructose-containing sugars more involved than other dietary calories? *Curr. Hypertens. Rep.*, 18(6):44, 2016.
- Sadi, G.; Ergin, V.; Yilmaz, G.; Pektas, M. B.; Yildirim, O. G.; Menevse, A. & Akar, F. High-fructose corn syrup-induced hepatic dysfunction in rats: improving effect of resveratrol. *Eur. J. Nutr.*, 54(6):895-904, 2015.
- Sánchez-Lozada, L. G.; Mu, W.; Roncal, C.; Sautin, Y. Y.; Abdelmalek, M.; Reungjui, S.; Le, M.; Nakagawa, T.; Lan, H. Y.; Yu, X.; *et al.* Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *Eur. J. Nutr.*, 49(1):1-9, 2010.
- Schaefer, E. J.; Gleason, J. A. & Dansinger, M. L. Dietary fructose and glucose differentially affect lipid and glucose homeostasis. *J. Nutr.*, 139(6):1257S-1262S, 2009.
- Schultz, A.; Barbosa-da-Silva, S.; Aguila, M. B. & Mandarim-de-Lacerda, C. A. Differences and similarities in hepatic lipogenesis, gluconeogenesis and oxidative imbalance in mice fed diets rich in fructose or sucrose. *Food Funct.*, 6(5):1684-91, 2015.
- Shepherd, P. R.; Gibbs, E. M.; Wesslau, C.; Gould, G. W. & Kahn, B. B. Human small intestine facilitative fructose/glucose transporter (GLUT5) is also present in insulin-responsive tissues and brain. Investigation of biochemical characteristics and translocation. *Diabetes*, 41(10):1360-5, 1992.
- Softic, S.; Cohen, D. E. & Kahn, C. R. Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.*, 61(5):1282-93, 2016.
- Stanhope, K. L. & Havel, P. J. Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Curr. Opin. Lipidol.*, 19(1):16-24, 2008.
- Stanhope, K. L. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 53(1):52-67, 2016.
- Stanhope, K. L.; Schwarz, J. M.; Keim, N. L.; Griffen, S. C.; Bremer, A. A.; Graham, J. L.; Hatcher, B.; Cox, C. L.; Dyachenko, A.; Zhang, W.; *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.*, 119(5):1322-34, 2009.
- Stubbins, R. E.; Holcomb, V. B.; Hong, J. & Núñez, N. P. Estrogen modulates abdominal adiposity and protects female mice from obesity and impaired glucose tolerance. *Eur. J. Nutr.*, 51(7):861-70, 2012.
- Sun, S. Z. & Empie, M. W. Fructose metabolism in humans – what isotopic tracer studies tell us. *Nutr. Metab. (Lond.)*, 9:89, 2012.
- Tappy, L. & Lê, K. A. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol. Rev.*, 90(1):23-46, 2010.
- Tappy, L.; Randin, J. P.; Felber, J. P.; Chioloro, R.; Simonson, D. C.; Jequier, E. & DeFronzo, R. A. Comparison of thermogenic effect of fructose and glucose in normal humans. *Am. J. Physiol.*, 250(6 Pt. 1):E718-24, 1986.
- Tchernof, A. & Després, J. P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol. Rev.*, 93(1):359-404, 2013.
- Teff, K. L.; Elliott, S. S.; Tschöp, M.; Kieffer, T. J.; Rader, D.; Heiman, M.; Townsend, R. R.; Keim, N. L.; D'Alessio, D. & Havel, P. J. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89(6):2963-72, 2004.
- Torres-Leal, F. L.; Fonseca-Alaniz, M. H.; Rogero, M. M. & Tirapegui, J. The role of inflamed adipose tissue in the insulin resistance. *Cell Biochem. Funct.*, 28(8):623-31, 2010.
- Vasiljevic, A.; Bursac, B.; Djordjevic, A.; Milutinovic, D. V.; Nikolic, M.; Matic, G. & Velickovic, N. Hepatic inflammation induced by high-fructose diet is associated with altered 11βHSD1 expression in the liver of Wistar rats. *Eur. J. Nutr.*, 53(6):1393-402, 2014.
- Velickovic, N.; Djordjevic, A.; Vasiljevic, A.; Bursac, B.; Milutinovic, D. V. & Matic, G. Tissue-specific regulation of inflammation by macrophage migration inhibitory factor and glucocorticoids in fructose-fed Wistar rats. *Br. J. Nutr.*, 110(3):456-65, 2013.
- Vos, M. B.; Kimmons, J. E.; Gillespie, C.; Welsh, J. & Blanck, H. M. Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape J. Med.*, 10(7):160, 2008.
- Yang, Q.; Zhang, Z.; Gregg, E. W.; Flanders, W. D.; Merritt, R. & Hu, F. B. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern. Med.*, 174(4):516-24, 2014.
- Zubiria, M. G.; Alzamendi, A.; Moreno, G.; Rey, M. A.; Spinedi, E. & Giovambattista, A. Long-term fructose intake increases adipogenic potential: evidence of direct effects of fructose on adipocyte precursor cells. *Nutrients*, 8(4):198, 2016.
- Zubiria, M. G.; Fariña, J. P.; Moreno, G.; Gagliardino, J. J.; Spinedi, E. & Giovambattista, A. Excess fructose intake-induced hypertrophic visceral adipose tissue results from unbalanced precursor cell adipogenic signals. *F. E. B. S. J.*, 280(22):5864-74, 2013.

Dirección para correspondencia:

Dr. Mariano del Sol
Facultad de Medicina
Universidad de La Frontera
Temuco
CHILE

E-mail:mariano.delsol@ufrontera.cl

Recibido : 15-02-2019

Aceptado: 16-04-2019