

Facultad de Ciencias de la Salud

Licenciatura en Nutrición

“AZÚCARES LIBRES Y SUS EFECTOS NEGATIVOS EN LA
SALUD METABÓLICA.

Actualización bibliográfica”.

Autora: Ivana Irbauch

Matricula: 12012846

Tutor: Martinelli, Cecilia

Guzelj, Micaela

Directora de carrera: Ravanelli, María Beatriz

BUENOS AIRES, 2022

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a la Universidad de Belgrano, la Directora de la carrera, Lic. Beatriz Ravanelli, junto al equipo docente, por todos los conocimientos que me transmitieron y su gran predisposición para formarme como profesional y, a su vez, disfrutar en cada paso de esta etapa.

Por otro lado, un agradecimiento especial a mi esposo Elías por apoyarme y alentarme día a día a lograr mi meta. A mis padres, por ser siempre incondicionales y a mis hermanos, quienes estuvieron en todo momento que los necesité. Y a lo máspreciado que tengo, mi hija Orit, quien se formó junto a mí, desde la panza y me acompañó en este hermoso proceso.

Por último, un especial agradecimiento a mis tutoras, Lic. Micaela Guezlj y Cecilia Martinelli, quienes me enriquecieron con sus conocimientos y aportes, me guiaron con paciencia y dedicación para llevar a cabo esta tesina.

Índice

Resumen	4
Introducción	5
Marco teórico y antecedentes	5
Objetivos	10
Metodología	11
Capítulo 1: Consumo de azúcares libres y evolución de la obesidad	12
Definición de obesidad	12
Obesidad: la epidemia del siglo XXI	12
La obesidad como factor de riesgo	13
Efecto metabólico del azúcar en el organismo	14
Consumo de azúcares libres y su incidencia en la obesidad	15
Capítulo 2: Asociación entre el consumo de azúcares libres y el desarrollo del hígado graso no alcohólico	19
Definición de hígado graso no alcohólico	19
Etiología del hígado graso	19
Consumo de azúcares libres y su relación con el hígado graso no alcohólico	20
Capítulo 3: Asociación entre consumo de azúcares libres y la evolución de la diabetes tipo 2.	22
Definición de Diabetes	22
Prevalencia de diabetes en argentina y el mundo	22
Desarrollo de la diabetes	22
Azúcares libres y su relación con la diabetes	23
Discusión	26
Conclusión	27
Bibliografía	28

Resumen

Introducción: La ingesta de azúcares se ha incrementado considerablemente en los últimos años, especialmente bajo la forma de jarabe de maíz de alta fructosa, debido a su gran poder edulcorante. Diversos estudios han asociado el consumo de estos azúcares con alteraciones metabólicas, hígado graso no alcohólico y diabetes, entre otras patologías.

Objetivo: Realizar una actualización de la bibliografía disponible en las principales bases de datos biomédicas en el periodo 2010-2021, sobre la asociación entre el consumo de azúcares libres y el desarrollo de enfermedades metabólicas.

Metodología: Se consultó las bases de datos: Google Académico, PubMed, MDPI, Science Direct, Cochrane, Elsevier, Scielo y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud). Asimismo, fueron consultados posicionamientos de diferentes sociedades científicas.

Resultados: El consumo excesivo de azúcares aumenta el riesgo de padecer obesidad, diabetes tipo 2 e hígado graso no alcohólico. Dentro de los azúcares añadidos, prima la presencia de fructosa y se observó que el elevado consumo de este monosacárido aumenta la secreción de citoquinas inflamatorias en la circulación sistémica generando una respuesta inflamatoria que viene acompañada de cambios morfológicos y funcionales, tales como el aumento de la adiposidad visceral, la acumulación de grasa, y el deterioro en la señalización de la insulina.

Conclusión: La alimentación con alto contenido de azúcares libres, en especial de azúcares añadidos, puede causar varios efectos adversos. La fructosa estimula la lipogénesis de novo más que otras fuentes de carbohidratos. Es por ese motivo que la reducción del consumo de este nutriente en la alimentación, puede proteger múltiples trastornos metabólicos que van desde el desarrollo de la diabetes y sus complicaciones, aumento del IMC, hígado graso no alcohólico, hasta la reducción de mortalidad temprana por causas cardiovasculares.

Palabras clave: azúcar, azúcares libres, fructosa, efectos adversos, enfermedades y azúcar, consumo de azúcar y salud metabólica.

Introducción

Marco teórico y antecedentes

En las últimas décadas, a nivel mundial, se observó un cambio en la alimentación de la población. La transición alimentaria, generalmente, no ocurre por sí misma, sino que acompaña o surge como consecuencia de cambios en el estilo de vida de la sociedad. La alimentación en el pasado se basaba en el consumo de alimentos sin procesar o mínimamente procesados, tales como frutas, verduras, granos integrales, semillas, carnes, entre otros. Estos hábitos comenzaron a modificarse en forma paralela al crecimiento de la industria alimentaria. Por ende, puede observarse un progresivo aumento del consumo de alimentos y bebidas con alto nivel de procesamiento, es decir ultraprocesados. En dichos productos, el alto valor energético y el alto contenido de grasas, azúcares y sodio, priman sobre la calidad nutricional (1).

Estos cambios han tenido una incidencia directa en el crecimiento de la epidemia de sobrepeso y obesidad. La obesidad en adultos es uno de los factores determinantes que explican el aumento de las principales causas de mortalidad y morbilidad por las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) en el mundo, y se calcula que es causa de 4 millones de muertes al año (2). En cuanto al consumo de azúcar, nuestro país se encuentra en el cuarto lugar de mayor consumo de azúcares del mundo, con alrededor de 150 gramos per cápita diario (30 cucharaditas de azúcar), para un recomendado máximo de 50 gramos (10 cucharaditas). Las bebidas azucaradas representan aproximadamente el 40% de este consumo, lo que se correlaciona con el hecho de que la Argentina lidera el consumo mundial de gaseosas con 131 litros per cápita (3). A su vez, según la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2 (ENNyS 2), en la población adulta se observó una prevalencia de exceso de peso del 67,9%. La prevalencia total de obesidad de la población adulta fue de 33,9%. De esta forma, la alta prevalencia de exceso de peso y los malos hábitos de alimentación, dejan de manifiesto la deuda del Estado Nacional en materia de políticas públicas efectivas que garanticen el derecho a la BUENA alimentación en toda la población (4).

A diferencia del patrón alimentario ancestral, que consistía principalmente en productos obtenidos de la caza y la recolección, la alimentación contemporánea, como se mencionó anteriormente, ha ido corriendo los límites de dulzor originado en alimentos naturales, como la leche materna, las verduras, frutas, leche y yogur, hacia otro tipo de alimentos con azúcar agregado, sumando, además, los estímulos adicionales de los edulcorantes no nutritivos. Estos aspectos han sido abordados por dos estudios recientes que aportan evidencias sobre la ingesta de azúcar y su distribución en los distintos alimentos más consumidos.

El primero de ellos, ABCDieta (Análisis de Brechas de Calidad de Dieta), muestra como resultado que el promedio de ingesta es de 109 gr de azúcar, de los cuales un 70% del total corresponde a azúcar agregado (76 g). A su vez, las tres cuartas partes de este último, provienen de tres fuentes alimentarias: bebidas azucaradas, azúcar en infusiones y panificación y ultraprocesados

dulces (galletas). Los resultados de ABCDieta mostraron tener bastante similitud con los del otro trabajo reciente: el Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud (ELANS). Se trata de un estudio multicéntrico sobre una muestra representativa a nivel nacional de poblaciones urbanas de ocho países latinoamericanos, entre ellos, Argentina. Este estudio, también mostró que la ingesta total de azúcar en Argentina rondaba el promedio de 114 gr, de los cuales el 77% (90,4 g) era el resultante del azúcar agregado y, dentro del mismo, las proporciones son bastante similares al estudio anterior, quedando demostrado que las bebidas azucaradas, las infusiones con azúcar y los panificados y galletitería dulces, concentran algo más del 75% del total (5).

Se suele pensar que la única causa de la obesidad es el consumo excesivo de calorías, es decir, cantidad más que calidad. En esta línea de pensamiento, muchos factores sociales y conductuales están causando consumo excesivo, obesidad y diabetes, pero, básicamente, estos trastornos provienen de la sobrecarga calórica, junto con una inactividad física relativa. La hipótesis que plantea Jhon Yudkin con respecto a la obesidad, es que el azúcar tiene efectos perjudiciales sobre el cuerpo humano, independientemente de su contenido calórico y que una clara vía causal vincula el consumo de este producto con la enfermedad. Se basa en el hecho de que el componente fructosa de la sacarosa (y el jarabe con alto contenido de fructosa), a diferencia de la glucosa, se metaboliza principalmente en el hígado. Esto puede llevar a la acumulación de grasa hepática, descrita en 1991 por el bioquímico israelí Eleazar Shafir, como “la notable capacidad lipogénica hepática inducida por las dietas ricas en fructosa” (6) y de allí, por esta hipótesis, a la resistencia a la insulina, que es la alteración bioquímica fundamental de la diabetes tipo 2 (7).

Como se puede observar en los estudios anteriores, los azúcares libres contribuyen a la densidad calórica general de la dieta y pueden promover un equilibrio calórico positivo. Según la OMS-FAO DE 2002, los azúcares libres se definen como: “todos los monosacáridos como la glucosa y fructosa y disacáridos como la sacarosa o azúcar de mesa añadidos a los alimentos por el fabricante, el cocinero o el consumidor, más los azúcares naturalmente presentes en la miel, los jarabes y los jugos de frutas” (8).

Hay diferentes tipos de azúcares en la dieta habitual del ser humano (Tabla 1).

Tabla 1. Tipos de azúcares en la dieta habitual		
Intrínsecos	Los que se encuentran de manera natural.	Fruta o verdura fresca
Añadidos	Los que hayan sido agregados en cualquier etapa de la preparación de un alimento. Incluyen azúcar común, mieles, jarabes, melazas y concentrados de fruta.	Azúcar añadida a la fruta para la preparación de la mermelada.
Libres	Los que se encuentran de manera natural en los jugos y concentrados de fruta, leche, mieles y jarabes; así como los que se hayan sido agregados en la preparación de un alimento, por los fabricantes, cocineros o consumidores.	Jugo de naranjas.
Totales	Todos los azúcares (monosacáridos y disacáridos) que se encuentran en un alimento.	Helados de frutas (que contiene el jugo de frutas, más azúcar añadida para lograr el helado).

Fuente: NOTA-INCyTU | NÚMERO 024: Azúcares añadidos en la dieta (9).

Dentro de los azúcares más consumidos están el azúcar de mesa y el jarabe de alta fructosa (JMAF). Es por eso que la OMS recomienda que el consumo de azúcares libres, tanto en niños como en adultos, sea menor a 10% de la ingesta calórica total. Por ejemplo, si un adulto requiere 2,000 calorías totales en un día, lo recomendado sería que solo 200 o menos provengan de azúcares libres. Podría consumir 10 cucharaditas en total durante el día (10).

Si bien la ingesta total de grasas ha disminuido durante las últimas décadas en Europa y EE. UU., la cantidad de azúcar agregada consumida principalmente, la sacarosa y el jarabe de maíz con alto contenido de fructosa sigue siendo alto. El jarabe de maíz con alto contenido de fructosa se introdujo por primera vez en los EE. UU. en 1972 como una forma económica de endulzar refrescos y alimentos procesados. También se consideró un sustituto ideal de la glucosa en la

dieta de los pacientes diabéticos, ya que su ingestión no se asocia a un aumento de la secreción de insulina. Desde entonces, la ingesta de JMAF ha aumentado drásticamente, hasta 27,5 kg per cápita en 2007. Y ya desde 1954 se comenzó a observar que el consumo elevado de fructosa se ha relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina. Es por eso que el aumento de la prevalencia de diabetes, obesidad y enfermedad de las arterias coronarias en las últimas décadas se correlaciona con un aumento exponencial del consumo de JMAF (7).

A la fructosa se le atribuyen muchas características físicas y funcionales útiles en la producción de alimentos y bebidas, incluyendo la dulzura, un sabor y color más agradable, mayor porcentaje de humectación, la depresión del punto de congelación y la estabilidad osmótica como se mencionó anteriormente (11). Algunos de los alimentos con alta concentración de fructosa son los alimentos horneados, tales como medialunas o pan de trigo blanco e integral, entre otros, los cuales en su composición cuentan con jarabe de maíz con el objetivo de conseguir una buena corteza y retener la humedad. Los refrescos también contienen altas cantidades de jarabe que se utiliza con la finalidad de aportar un dulzor intenso y, a la vez, ayudar a estabilizar los sabores para la larga conservación de las bebidas. Otro ejemplo representativo de alimentos con alta concentración de fructosa son los alimentos procesados como carnes, embutidos, comidas en cajas, almuerzos empaquetados y otros alimentos procesados. Estos también contienen jarabe ya que el mismo es económico y proporciona un largo tiempo de conservación (12).

Tal y como se ha expuesto con anterioridad, es evidente que el exceso en la ingesta de azúcares añadidos, impacta de manera negativa en la salud de las personas, ocasionando alteraciones tanto metabólicas como fisiológicas y es, en gran parte, el factor desencadenante de un gran número de enfermedades.

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 lo cual genera una respuesta inflamatoria, que viene acompañada de cambios morfológicos y funcionales, tales como el aumento de la adiposidad visceral, la acumulación de grasa, y el deterioro de la señalización de la insulina que se han detectado en el tejido adiposo. El consumo excesivo de fructosa añadida también provoca cambios metabólicos que resultan en inflamación crónica de bajo grado, resistencia a la insulina y adiposidad. La fructosa en particular, no solo se metaboliza de forma diferente de la glucosa, sino que además no requiere de la insulina. La inflamación inducida por la fructosa conduce 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 son expulsados para almacenamiento en depósitos viscerales y en el hígado. La alteración de la función del tejido adiposo y la producción de citoquinas inflamatorias producidas por la fructosa pueden agravar el desarrollo de trastornos metabólicos (13).

Entre las alteraciones metabólicas inducidas por la fructosa, se encuentra la desregulación del apetito. Los procesos sensoriales y cognitivos que regulan los mecanismos de hambre –

saciedad, no son capaces de reconocer y captar las diferencias estructurales entre glucosa y fructosa. Como consecuencia, la distensión gástrica, la detección y la absorción de estos dos carbohidratos, así como el efecto de saciedad que generan, se ven alteradas y estas alteraciones contribuyen directamente al desarrollo de la obesidad (14).

Otra de las enfermedades que encuentran su origen en los múltiples desórdenes metabólicos producto de la fructosa, es el hígado graso no alcohólico. El desarrollo de esta enfermedad se genera a causa de un primer impacto que está dado por los ácidos grasos provenientes de la dieta, la lipólisis y sobre todo de la síntesis de novo. Los ácidos grasos recién sintetizados, así como los provenientes de circulación son esterificados para formar triacilglicéridos, los cuales debido a su sobreproducción se acumulan en los hepatocitos. A su vez, como se explicó anteriormente, el consumo incrementado de fructosa favorece la síntesis de lípidos a nivel central, promoviendo el incremento de la adiposidad visceral. La obesidad central está relacionada con el aumento en la producción de ácidos grasos libres, los cuales generan un efecto inflamatorio que contribuye a la resistencia a la insulina (15).

Es decir, el consumo excesivo de fructosa desencadena desde el aumento de ácido úrico en el organismo, estimula la producción de radicales libres, generando así la disfunción endotelial. A su vez contribuye a una doble vía lipogénica, acumulando en exceso lípidos en el hígado que dan lugar a la resistencia a la insulina, obesidad y por lo tanto también al síndrome metabólico (16).

Finalmente, el consumo de azúcar, además de ser poco eficiente a nivel energético y de estar ligado, tanto a problemas dentales como también a la obesidad, diabetes tipo II y enfermedades cardíacas, resulta evidente la necesidad de prescindir o, al menos, reducir su consumo. Como desafío se presenta el hecho de que, en la actualidad, el nivel de ingesta es tan alto que las papilas gustativas no son capaces de reconocer los azúcares naturales presentes en las frutas. Pero es necesario recordar la posibilidad de reprogramación de estos órganos sensoriales. De tal manera, sería suficiente la reducción paulatina del consumo de azúcar para que el sabor dulce natural sea percibido nuevamente (17).

Objetivos

- Objetivo general:

Actualización de la información disponible sobre la asociación entre el consumo de azúcares libres y el desarrollo de enfermedades metabólicas 2010 al 2020.

- Objetivos específicos:

- Descripción de la asociación entre el consumo de azúcares libres y la evolución de la obesidad.
- Identificación de la asociación entre el consumo de azúcares libres y el desarrollo del hígado graso no alcohólico
- Descripción de la asociación entre consumo de azúcares libres y la evolución de la diabetes tipo II.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los artículos científicos publicados en las siguientes fuentes de búsqueda: PubMed, Scielo, Google Académico, LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y Science Direct. Asimismo, fueron consultados posicionamientos de diferentes sociedades científicas como la Sociedad Argentina de Nutrición (SAN), la asociación argentina de dietistas y nutricionistas y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La búsqueda se limitó al periodo comprendido entre 2010 y 2020. Se incluyeron únicamente artículos en los idiomas español e inglés. Las palabras clave utilizadas fueron: azúcar (sugar), azúcares libres (free sugars), fructosa (fructose), glucosa (glucose), sacarosa (sucrose), carbohidratos (carbohydrates), enfermedades y azúcar (diseases and sugar), consumo de azúcar (sugar consumption) y salud metabólica.

En la base de datos Pubmed, se incorporó la búsqueda a partir de los términos MeSH (descriptores o palabras clave de Pubmed): Metabolic Effects of Excessive sugar Consumption Added.

Respecto a las estrategias de búsqueda, se emplearon los operadores booleanos “AND” y “OR” combinados con las palabras clave o los términos MeSH previamente mencionados, según la base de datos a consultar. Los términos MeSH fueron utilizados exclusivamente en la base de datos Pubmed.

Capítulo 1: Consumo de azúcares libres y evolución de la obesidad

Definición de obesidad

La obesidad se la define como una enfermedad crónica, progresiva, que afecta aspectos tanto biológicos, psicológicos y sociales de la vida de una persona. Se asocia con un mayor riesgo de comorbilidades, incrementándose, por ende, el porcentaje de mortalidad y disminuyendo la calidad de vida (18). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como “una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud” (2).

Obesidad: la epidemia del siglo XXI

En el mundo occidental uno de los problemas con más trascendencia a nivel de la salud pública es la obesidad, trayendo consigo consecuencias tanto en la salud, la economía y los aspectos psicosociales.

La obesidad está asociada con numerosas complicaciones médicas, que van desde situaciones de deterioro corporal como la artrosis, hasta vivir con la amenaza de las enfermedades crónicas, tales como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo II, y ciertos tipos de cánceres. Las consecuencias psicosociales derivadas de la obesidad pueden ir desde la disminución de la autoestima hasta la depresión clínica.

Como se mencionó anteriormente, la falta de actividad física y el exceso de ingesta son fundamentales para comprender la dimensión epidémica que ha alcanzado la obesidad y el continuo aumento con el que esta amenaza. Aunque existe una clara relación entre la ingesta de grasas y la ganancia de peso. El papel de los azúcares libres en el desarrollo de obesidad es más controvertido. Gran parte de esta controversia se debe a la creciente demanda de bebidas azucaradas y al posible incremento calórico en la dieta asociado a su consumo (19).

Varias investigaciones acerca del consumo de azúcares libres y el impacto de los mismos en la salud, evidencian que el consumo excesivo se encuentra asociado a varias afecciones fisiológicas y metabólicas, las cuales conllevan al desarrollo de enfermedades, entre ellas, caries dentales, sobrepeso, obesidad, enfermedades cardiovasculares, dislipidemias, hígado graso, diabetes tipo II, etc. (20).

A nivel mundial, las ECNT representan el 71% de las causas de muertes por año (2). En Argentina, cifras de la última Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) publicada en el año 2019 revelan que 6 de cada 10 individuos tienen sobrepeso, el 25% de la población presenta obesidad (OB), el 8,4% valores elevados de glucemia, el 40% registra aumento en la tensión

arterial (TA) y el 30% presenta dislipidemias. Todas estas cifras se vieron en aumento al compararlas con las ediciones anteriores llevadas a cabo en el 2005, 2009 y 2013 (3). Argentina se destaca por ser uno de los países con mayor consumo de azúcares en valores absolutos (media de 115,2g/día), en cantidades agregadas (media de 91,4g/día) y correlativamente el aporte que estas representan en la ingesta energética total (21,1% de la energía total) (21). Con el objetivo de prevenir los efectos negativos sobre la salud dados por el aumento de peso y sus enfermedades asociadas, la OMS aconseja que el consumo de azúcares libres represente menos del 10% de la ingesta calórica diaria, asimismo, una reducción por debajo del 5% produciría beneficios adicionales para la salud (10).

Al observar tanto el caso de Argentina como de otros países en desarrollo, es notable la alta incidencia de pobreza, alcanzando el 60% en niños y su asociación a un incremento en la prevalencia de obesidad, y al mismo tiempo, en manifestaciones de desnutrición (22). Especialmente, en el contexto latinoamericano, Peña et al afirman que el sobrepeso y la obesidad resultan cada vez más frecuentes en contextos carenciales (23).

La sociedad de hoy en día se encuentra inmersa en un ambiente obesogénico, como se mencionó anteriormente, donde el individuo es constantemente incentivado a optar por alimentos de carencia nutricional y con un alto aporte energético. Cuneo et al obtuvieron en su estudio que el 91% de los jóvenes consumía pan, bizcochos y galletas dulces/saladas de 5 a 7 veces por semana; el 65% tomaba a diario bebidas con azúcares en cantidades que duplicaban el volumen consumido de agua (24).

La obesidad como factor de riesgo

La obesidad actúa como un factor de riesgo de padecer varias de las siguientes enfermedades:

- **Enfermedad cardiovascular:** La obesidad ha sido asociada con la cardiopatía isquémica a través de su impacto sobre diversos factores de riesgo que incluyen la hipertensión, dislipidemia, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2.
- **Hipertensión:** El sobrepeso es un determinante de la hipertensión (HTA). Por lo tanto, la pérdida de peso es una medida que se recomienda a todos los hipertensos obesos.
- **Diabetes:** El sobrepeso es un factor importante y preponderante que aumenta el riesgo de padecer diabetes tipo II. El dramático incremento de obesidad durante la última década se ha acompañado por un incremento en la prevalencia de diabetes mellitus tipo II. Por otra parte, la pérdida de peso hace disminuir la resistencia a la insulina.
- **Cáncer de colon:** El 50% de los casos de cáncer de colon se han atribuido a factores ambientales y de estilo de vida, incluyendo la obesidad/sobrepeso.
- **Cáncer de mama:** En las mujeres, la obesidad es un factor de riesgo del cáncer de mama.

- Aumento en la mortalidad: Personas con un IMC igual o superior a 30 kg/m sufren un incremento relativo en el riesgo de mortalidad (2).

El resultado del ambiente creado en los últimos años, donde prevalece la vida sedentaria y el consumo de una dieta rica en grasas y carbohidratos, se ve reflejada en la actual epidemia de la obesidad. Es por eso que es crucial la intervención. La dieta y la nutrición son muy importantes para promover y mantener la buena salud a lo largo de toda la vida. Esto las convierte en componentes fundamentales de las actividades de prevención.

Efecto metabólico del azúcar en el organismo

El consumo excesivo de fructosa es un factor importante para el desarrollo de obesidad debido a que produce, entre otras cosas, una desregulación del apetito al afectar al sistema de hambre-saciadad. La fructosa provoca un rápido vaciamiento gástrico y estimula la secreción de grelina, neuropéptido que en condiciones normales aumenta antes de la ingesta y disminuye después de comer. La grelina activa neuronas sensibles al neuropéptido, e inhibe las neuronas anorexigénicas, causando un incremento del apetito, además provoca una disminución de la utilización de grasas acumuladas en el tejido adiposo y como consecuencia se da una ganancia de peso (25).

La ingesta de fructosa en altas cantidades también se relaciona de manera directa con el aumento del depósito de grasa a nivel abdominal, esto es debido al aumento de la lipogénesis. Una vez absorbida, la fructosa es transportada al hígado donde es fosforilada por la enzima fructoquinasa a fructosa 1 fosfato, que se convierte en gliceraldehido 3 fosfato o dihidroxiacetona fosfato. Estas triosas fosfato pueden entrar en la vía glucolítica hasta formar piruvato y oxidarse posteriormente a Acetil CoA.

En el hígado, el Acetil CoA proporciona carbonos para la síntesis de ácidos grasos, triglicéridos y colesterol. Es por esta razón que, al consumir grandes cantidades de fructosa, se estimulan las vías glucolíticas y lipogénicas en la célula hepática, lo cual se ve favorecido por el hecho de que, contrario a la glucosa, la molécula de fructosa entra a la vía glucolítica sin pasar por el punto de regulación: la reacción catalizada por la fosfofructoquinasa. Esta enzima es inhibida por el citrato y el ATP, regulando la producción de triglicéridos (26).

Como se mencionó anteriormente, la molécula de Acetil CoA provee los carbonos necesarios para la síntesis de novo de ácidos grasos de cadena larga, que posteriormente son esterificados para formar triglicéridos.

En resumen, mientras que el metabolismo de la glucosa posee un autocontrol mediante el feedback negativo de la enzima moduladora; la vía de la fructosa, carente de inhibición, se constituye en una fuente de átomos de carbono para la síntesis de triglicéridos.

Por otra parte, el metabolismo de la fructosa aporta átomos de carbono para la síntesis de ácidos grasos libres y provoca un considerable aumento de VLDL-triglicéridos postprandiales, por lo que es un potente estímulo de la lipogénesis de Novo en el hígado; hecho por el cual algunos autores lo consideran, al menos, corresponsable de la esteatosis hepática no alcohólica que se observa en la obesidad. Por lo que sería posible afirmar que la ingesta a largo plazo y en exceso de fructosa, que se da fundamentalmente a partir del consumo de JMAF, aumenta la incidencia de enfermedades metabólicas, entre las cuales encontramos, obesidad, diabetes tipo II y dislipemia (27).

Según el Modelo Carbohidrato-Insulina (MCI) de la obesidad, el reciente aumento del consumo de carbohidratos procesados de alta carga glucémica, como se mencionó anteriormente, produce cambios hormonales que promueven el depósito de calorías en el tejido adiposo, exacerbando el hambre y reducen el gasto energético. La investigación básica y genética aporta pruebas mecánicas en apoyo de esta hipótesis. En los animales se ha demostrado claramente que la composición de la dieta afecta el metabolismo y la composición corporal, independientemente de la ingesta de calorías, de acuerdo con las predicciones del MCI la insulina disminuye la concentración circulante de todos los principales combustibles metabólicos estimulando la captación de glucosa en los tejidos, suprimiendo la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, inhibiendo la producción de cetonas en el hígado y promoviendo el depósito de grasa y glucógeno. Desde esta perspectiva, la restricción calórica puede considerarse un tratamiento sintomático destinado a fracasar para la mayoría de las personas. Las dietas bajas en calorías y grasas pueden agravar el problema metabólico subyacente al restringir aún más la energía disponible en la sangre, lo que desencadena la respuesta de inanición, que consiste en un aumento del hambre, un descenso de la tasa metabólica y unos niveles elevados de cortisol, conocido como la hormona del estrés. Ante el fracaso de las dietas convencionales bajas en grasas y restringidas en calorías para frenar la epidemia de obesidad, este modelo ofrece una alternativa práctica para la salud pública y la medicina clínica. Pone el énfasis principal en la calidad de los alimentos ingeridos, más que en la cantidad de las calorías consumidas, para desplazar la distribución energética del almacenamiento en el tejido adiposo y mejorar la disponibilidad de combustible metabólico para el resto del cuerpo (28).

Consumo de azúcares libres y su incidencia en la obesidad

El consumo de azúcares libres se ha incrementado significativamente desde mediados de los años 70, debido a la alta disponibilidad de productos con un alto contenido de los mismos. Dentro de la industria alimentaria la principal fuente de fructosa es el jarabe de maíz que es añadido en gran cantidad a alimentos como cereales, postres, repostería, helados, jugos, bebidas azucaradas y refrescos gaseosos (29).

Estos alimentos anteriormente mencionados, son considerados fuente de calorías vacías. En otras palabras, se trata de alimentos con un alto aporte energético y un bajo o escaso aporte de nutrientes. La preferencia por estos alimentos de sabor dulce es generada por los hábitos culturales, es decir, desde que el niño comienza con la alimentación complementaria, se lo está educando a optar por estos alimentos, y así permanece durante toda la infancia y adolescencia. De esta forma aumenta el riesgo de esta población de sufrir consecuencias, dificultando así su correcto crecimiento y desarrollo (30).

Argentina está sufriendo la epidemia silenciosa de enfermedades no transmisibles (ENT), responsable de consecuentes defunciones prematuras que repercuten significativamente en un gran número de personas durante sus años de vida más productivos.

La epidemia de las ENT está impulsada en gran medida por el consumo de productos como el tabaco, las bebidas alcohólicas y los alimentos ultra procesados, unido a la inactividad física. El consumo de bebidas azucaradas contribuye también en forma significativa a esta epidemia debido a su efecto sobre la obesidad.

A lo largo del presente trabajo, se repite en muchas ocasiones como a través de distintos mecanismos el uso en exceso de azúcares, podría causar diversas complicaciones en la salud.

Ruyter et al, describieron que la administración de 240 cc de refresco regular al día producía en adolescentes un aumento del peso corporal a los 18 meses en comparación con los sujetos a los que se les administró refrescos dietéticos (31).

Otro estudio realizado por Ebbeling et al. (2012), en el que participaron 224 adolescentes de 14 a 15 años con sobrepeso y obesidad, quienes regularmente consumían bebidas azucaradas. Se les aplicó una intervención de 52 semanas, que consistió en reemplazar el consumo de bebidas azucaradas por bebidas sin calorías como el agua y los refrescos de dieta. El grupo control (GC) no tuvo ninguna restricción en el consumo de bebidas. Se observó un aumento significativo en el IMC en el GC, mientras que en el grupo intervenido (GI) no se observaron cambios en el IMC. Al final de la intervención se observaron diferencias significativas del IMC entre los grupos (32).

Shi et al, demostraron que la prohibición de los refrescos en las escuelas dio lugar a una reducción de la ingesta general de refrescos con una disminución de la obesidad en los niños de 6 a 11 años de edad. Es por esta razón la gran necesidad de políticas públicas destinadas a ayudar en reducir dicho consumo (33).

Tappy et al declararon que, las bebidas gaseosas azucaradas frente a bebidas dietéticas, mostraron un aumento de triglicéridos plasmáticos, peso corporal, adiposidad visceral, grasa corporal total y grasa hepática (34).

Un estudio prospectivo reciente de 6 años de seguimiento, 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 (35).

En otro estudio realizado en humanos, por Maersk et al. (36) donde se asignaron al azar a adultos con sobrepeso para que bebieran 1 litro de un refresco azucarado diariamente durante 6 meses, mientras que los sujetos de control recibieron una cantidad equivalente de refresco dietético, leche o agua. Al final de los 6 meses, los sujetos que recibían los refrescos azucarados mostraban más grasa visceral y grasa hepática y mayores niveles de triglicéridos y colesterol séricos en comparación con el grupo que bebía leche. Es decir que la ingesta diaria de bebidas azucaradas durante 6 meses aumentó la acumulación de grasa ectópica y lípidos en comparación con la leche, las bebidas dietéticas y el agua.

Stanhope et al, al igual que en el estudio anterior también estudio sobre humanos, se analizó la comparación de los efectos de una ingesta de fructosa o glucosa que representa el 25% de las calorías totales durante un período de 10 semanas en un grupo de adultos, ambos grupos presentaron aumento significativo del peso corporal y masa grasa, sin embargo los sujetos que consumieron fructosa presentaron adicionalmente, aumento en la adiposidad visceral, alteraciones en el perfil lipídico y resistencia a la insulina, variables que no se alteraron en el grupo que consumió glucosa (37).

Por otro lado, Kjetil Retterstol et al, observaron que, a pesar de no haber diferencias en el peso corporal, los sujetos que llevaron a cabo la dieta de bajo Índice Glucémico (IG) bajo presentaron un menor porcentaje de tejido graso intraabdominal (38).

En un estudio realizado por Rönn et al. 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. 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. El nivel de triglicéridos plasmáticos y apolipoproteína fue mayor en ratas expuestas a fructosa (39).

De manera similar en otro estudio realizado por Rendeiro et al, realizado con 2 grupos de ratones durante 10 semanas, se observó que la fructosa no producía el nivel de saciedad que se observaba después de una comida a base de glucosa. Un grupo fue alimentado con dieta alta en fructosa y el otro con dieta alta en glucosa. Como resultado, los ratones alimentados con fructosa aumentaron significativamente de peso, aumentaron su masa hepática y masa grasa total, en comparación con los ratones alimentados con glucosa. Por lo tanto, la fructosa contribuyó al aumento de tejido adiposo aún en ausencia de una excesiva ingesta calórica. La fructosa aislada también indujo mayores efectos perjudiciales sobre la glucemia, 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 (40).

Otro mecanismo que favorece el desarrollo de la obesidad por el consumo de fructosa, fue observado por Aijälä et al. en su estudio realizado en ratas. En el mismo, señalaron que la fructosa puede promover la resistencia a la leptina, empeorando así el desarrollo de la obesidad y a su vez la resistencia a la insulina (41).

En otro estudio, Crescenzo et al., observaron que las ratas alimentadas con una dieta rica en fructosa mostraron 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, en comparación con los controles. El consumo a largo plazo de fructosa provocó notables modificaciones morfológicas y funcionales, particularmente en el tejido adiposo blanco intraabdominal que son altamente predictivos de obesidad, resistencia a la insulina y que contribuyen a aumentar la severidad de las alteraciones metabólicas en una dieta alta en fructosa (42).

Por otro lado, Pektas et al, en su estudio señalan que 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 hembras (43).

Capítulo 2: Asociación entre el consumo de azúcares libres y el desarrollo del hígado graso no alcohólico

Definición de hígado graso no alcohólico

El hígado graso no alcohólico (HGNA, Nonalcoholic Fatty Liver Disease [NAFLD]) consiste en el depósito excesivo de grasa en el hígado que puede acabar generando inflamación, fibrosis e incluso cirrosis y sus complicaciones, incluido el carcinoma hepatocelular. El HGNA se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más prevalente del mundo. Su incidencia ha ido aumentando en paralelo con la epidemia de obesidad, diabetes y síndrome metabólico, siendo además una de las principales causas de indicación de trasplante hepático. Una de las estrategias terapéuticas disponibles son las enfocadas en la pérdida de peso, cambios de estilo de vida y/o cirugía bariátrica (44).

Etiología del hígado graso

La fructosa sólo se metaboliza en el hígado y se transforma en glucosa. Esta se almacena en forma de glucógeno, siendo una fuente importante de energía para los hepatocitos. El exceso de fructosa en el organismo se convierte en lípidos, provocando un efecto tóxico en el hígado. Estos lípidos se acumulan como grasa intrahepática y ocasiona el desarrollo de la EHGNA. Una elevación de los lípidos no significa solamente que se aprecien en los niveles séricos, sino que se encuentren relacionados a la EHGNA. La EHGNA se define como la acumulación excesiva de grasa en hígado en pacientes que no presentan alguna otra enfermedad hepática aparente o que no tengan una ingesta común de alcohol. A pesar de que la acumulación de grasa en hígado es característica de esta enfermedad, esta puede no ser patogénica ya que puede ser reversible con una adecuada alimentación, disminución del peso y realización de actividad física (45).

La elevación de los lípidos hepáticos se debe a la esterificación de los ácidos grasos libres en plasma, por lipogénesis de novo y por los ácidos grasos ingeridos en la dieta. Los hidratos de carbono que provienen de la dieta en forma de fructosa, son metabolizados en el citoplasma para producir piruvato, el cual entra a la mitocondria convirtiéndose en acetil CoA, para ingresar al ciclo de Krebs, que tiene la función de producir energía para el organismo. Cuando los depósitos de energía se encuentran repletos, los intermediarios del ciclo de Krebs se acumulan y se transporta el citrato al citoplasma para convertirlo en acetil CoA y después en malonil-CoA, dando inicio a la lipogénesis de novo. Es por eso que la fructosa es considerada un nutriente con gran potencial obesogénico asociado a diversas complicaciones metabólicas y la promoción de lipogénesis de novo. Específicamente, se ha observado que las dietas con alto contenido de

fructosa aumentan la concentración de triglicéridos en el plasma y estimula la lipogénesis de novo (LDN) a nivel hepático (46). Debido a que el exceso de fructosa en la dieta se convierte en grasa en el hígado, el incremento de su consumo se ha convertido en uno de los principales factores que favorecen la enfermedad de hígado graso no alcohólico así como las anteriormente indicadas: dislipidemia, resistencia a la insulina y diabetes (47).

Consumo de azúcares libres y su relación con el hígado graso no alcohólico

El consumo elevado de fructosa se encuentra relacionado directamente al desarrollo de obesidad y sus consecuencias, entre las cuales destaca la Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA) que se ha convertido en la enfermedad crónica hepática más común, debido al creciente índice de obesidad (10).

En los estudios experimentales con ratas y ratones, no se puede demostrar una diferencia en el aumento de peso porque la duración del estudio suele ser demasiado corta para que se manifiesten las sutiles diferencias en el metabolismo en reposo. Sin embargo, las diferencias en la composición corporal son relativamente más fáciles de mostrar. Hemos comprobado, por ejemplo, que la fructosa induce hígado graso y resistencia a la insulina o diabetes incluso en ratas con restricciones calóricas (48).

Otro estudio de Stanophe et al, 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 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 (49).

Maersk et al, comparó la ingesta en individuos obesos, mostrando que los refrescos endulzados con sacarosa por sí solos aumentaron la acumulación de grasa ectópica y los lípidos plasmáticos (36).

Zubiria et al., observaron que la ingesta de una dieta rica en fructosa aumentaba el potencial adipogénico en las células precursoras de adipocitos y, por lo tanto, aceleraba la hipertrofia de estas células. Es por eso que la expansión hipertrófica predominante, podría conducir al desarrollo de disfunciones de la adiposidad y, en consecuencia, a las alteraciones endocrino-metabólicas como el hígado graso (50).

Carvallo et al, arrojaron que el consumo elevado de fructosa podría provocar ciertas alteraciones metabólicas, como el desarrollo de hígado graso no alcohólico, hiperuricemia o hipertensión arterial; así como también, podría causar un incremento en la neo lipogénesis hepática lo que a

largo plazo podría provocar una resistencia a la insulina y además incrementar la grasa visceral (51).

Kavanagh et al, compararon 17 monos alimentados con una dieta de alta fructosa con 10 monos alimentados con una dieta baja en fructosa y grasa. se observó que los monos que consumieron alta fructosa y con la dieta calóricamente controlada mostraron aumentos significativos en los biomarcadores de daño hepático, endotoxemia e índices de Tensión Arterial (TA) y una tendencia a una mayor hepatitis que estaba relacionada con la TA; sin embargo, no se desarrolló esteatosis hepática. Es por eso que los autores concluyen que la esteatosis hepática se relaciona con la duración del consumo de fructosa y con el total de calorías consumidas (52).

Rodrigues et al observaron que, en el tejido adiposo de ratas, la dieta alta en fructosa indujo una disminución en la actividad de la lipasa y un aumento de la lipogénesis (53).

Babancanoglu et al han demostrado que la ingesta JMAF por 12 semanas causó daño vascular temprano y resistencia a la insulina, y produjo un estado proinflamatorio de bajo grado en el hígado, a pesar del aumento de la lipogénesis hepática (54).

Choi et al., en su estudio en ratones observaron como la exposición a fructosa aumentó la esteatosis hepática acompañada de estrés oxidativo e inflamación, lo que produjo la apoptosis de hepatocitos en ratones hembra (55).

En un estudio realizado por Velásquez et al, en ratas hembras durante 3 semanas donde se comparó 3 diferentes dietas, sólo la dieta con alto contenido de fructosa aumento los triglicéridos hepáticos y también así los marcadores hepáticos de AF de la DNL es decir de la lipogénesis de novo. Es por eso que la adición de fructosa líquida de la dieta es determinante en la producción de esteatosis hepática e hipertrigliceridemia (56).

Capítulo 3: Asociación entre consumo de azúcares libres y la evolución de la diabetes tipo II.

Definición de Diabetes

La diabetes mellitus es definida como un desorden metabólico, multicausal, que se caracteriza por una hiperglucemia crónica. Esta misma está asociada a alteraciones en el metabolismo de los macronutrientes, hidratos de carbono, proteínas y grasas, que se producen como consecuencia de un mal funcionamiento en la secreción de la insulina.

Al interactuar la genética con los factores ambientales pueden desarrollarse diferentes tipos de diabetes: la diabetes tipo I y la diabetes tipo II, existen también otros tipos específicos, pero el porcentaje de la población que los padece es mucho menor (57).

Prevalencia de diabetes en argentina y el mundo

La Federación Internacional de Diabetes (FID) calcula que, a nivel mundial, el 11,3% de las muertes están causadas por la diabetes. Casi la mitad de estos decesos se producen en personas menores de 60 años. En el Atlas de la Diabetes de la FID se publicó hace una década, en 2010, la proyección mundial de casos de diabetes para 2025 era de 438 millones. A falta de cinco años para llegar a esa fecha, esa predicción ya ha sido superada en 25 millones (58).

Según la ENFR del 2019 se observó que el indicador de glucemia elevada o diabetes autoreportado evidenció un aumento estadísticamente significativo respecto de la ENFR 2013 y alcanza al 12,7% de la población. El aumento fue de 9,8% a 12,7% respecto de la edición anterior. Este aumento significativo era esperable dado que acompaña el crecimiento de la obesidad y de la inactividad física, ambos factores de riesgo reconocidos de diabetes tipo II. Es decir que, para reducir la prevalencia de diabetes es fundamental implementar las políticas de prevención y control de la obesidad (3).

Desarrollo de la diabetes

El consumo excesivo y constante de azúcares añadidos provoca que el páncreas secrete grandes cantidades de insulina. A medida que los niveles de insulina aumentan, los niveles de resistencia a ella se incrementan simultáneamente como mecanismo protector. Si dicha resistencia no se produjera, los altos niveles de insulina conducirían a unos niveles de azúcar en sangre extremadamente bajos, que llevaría a una grave hipoglucemia y, por lo tanto, a la muerte.

A medida que se desarrolla resistencia a la insulina, el cuerpo incrementa sus niveles para lograr que entre la glucosa en las células teniendo constantemente sus niveles elevados. Al mismo tiempo, el hígado es el órgano encargado de almacenar el azúcar y la grasa, teniendo así sus consecuencias (59).

Su principal causa es la obesidad, ya que el tejido graso produce una serie de sustancias que hacen disminuir la sensibilidad de los receptores de insulina. De hecho, de acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (IDF, según sus siglas en inglés) el 80% de las personas con diabetes mellitus tipo II padece de sobrepeso en el momento del diagnóstico (60).

Azúcares libres y su relación con la diabetes

En un estudio de Cohen et al, realizado en ratas mostraron que la alimentación crónica con fructosa aislada se asocia a la glomeruloesclerosis, mientras que las ratas alimentadas con almidón no desarrollan esta anomalía renal ni la microangiopatía diabética. La fructosa por sí sola favorece otras complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes, como el deterioro de la velocidad de conducción del nervio motor, es decir, la neuropatía (61).

Aburasayn et al han demostrado relación entre la acumulación de lípidos en el hígado y la resistencia a la insulina, el mecanismo por el cual la fructosa actúa generando resistencia a la insulina en el hígado y en el músculo esquelético, se debe principalmente a la acumulación de ácidos grasos, precursores de ceramidas, diacil y triacilglicerol. Especialmente los diacilgliceroles que se encuentran formados por ácidos grasos de 16,18 y 20 carbonos provocan la activación de la proteínacinasas C teta, la cual interrumpe la señalización de insulina (62).

De la misma forma, Beck-Nielsen et al, al comparar los efectos de la glucosa aislada frente a la fructosa aislada, el efecto negativo de la administración de fructosa sobre la sensibilidad a la insulina es más pronunciado. De hecho, se ha observado una disminución de la unión de la insulina a los monocitos y una reducción del 25% en la sensibilidad a la insulina en voluntarios sanos alimentados con fructosa aislada frente a la glucosa (63).

Asghar et al, estudiaron los efectos de dietas altas en fructosa sobre células pancreáticas de ratones, obteniendo como resultado que, la fructosa causó una disminución de la masa de islotes pancreáticos y con ello una disminución de sus funciones, provocando alteración en la homeostasis de la glucosa. Los ratones alimentados con fructosa mostraron hiperglucemia en ayunas e intolerancia a la glucosa, la función de los islotes se vio afectada al disminuir la secreción de insulina (64).

De manera similar Balakumar et al, en su estudio mencionan que la acumulación de lípidos afecta el correcto funcionamiento de las células β , altera la compartimentalización de sus organelos y desencadena estrés del retículo endoplasmático, lo que genera hiperinsulinemia (65).

Por otro lado, Lusting et al. observó que a los niños con síndrome metabólico que redujeron la ingesta de un promedio de 28% de kcal provenientes de azúcar a un 10%, aún manteniendo constante el aporte energético total y las provenientes de carbohidratos totales, redujeron significativamente los valores de presión arterial, LDL-C, triglicéridos, insulinemia, mejorando la tolerancia a glucosa, peso corporal y masa libre de grasa en un periodo de 10 días (66).

Asimismo, Wu et al, evaluaron la asociación entre el consumo de fructosa, el índice glucémico, el consumo de carbohidratos y las concentraciones plasmáticas de péptido C, que se ha asociado con resistencia a la insulina y con el desarrollo de diabetes tipo II, y concluyeron que las dietas altas en fructosa y en índice glicémico se asocian con el aumento en la concentración del péptido C, y por el contrario, el consumo de alimentos altos en fibra, como alimentos integrales, se vincula con la disminución de péptido C. Los autores sugieren que estos nutrientes desempeñan un papel divergente en el desarrollo de la insulino resistencia y la diabetes mellitus tipo II (67).

Cox et al, señalan que la fructosa aumenta la ingesta de energía y a su vez y entre otras cosas, reduce la sensibilidad a la insulina, llevando de esta forma a desarrollar una diabetes (68).

Roncal et al. en un estudio realizado en ratas alimentadas con una dieta con un 40% de sacarosa desarrollaron características del síndrome metabólico. Se observó que independientemente de la restricción calórica, la fructosa indujo el desarrollo del hígado graso y diabetes (48).

Según Kolderup et al, la ingesta de fructosa aislada también indujo mayores efectos perjudiciales sobre la glucemia, 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 (69).

Por otra parte, Aijälä et al 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 (41).

Estudios realizados en animales como los de Magliano et al y Schultz et al, apoyan la idea de que la fructosa, cuando se consume en altas cantidades, contribuye a la resistencia de la insulina hepática y periférica (70,71).

Rizkalla et al, observaron en su estudio que se llevó a cabo en 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. 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 (72).

En este sentido, Babancanoglu et al, han demostrado que la ingesta JMAF por 12 semanas causó daño vascular temprano y resistencia a la insulina, y produjo un estado sub inflamatorio en el hígado, a pesar del aumento de la lipogénesis hepática (54).

Discusión

En general, las evidencias de la literatura sugieren que la fructosa añadida, está asociada a una multiplicidad de efectos biológicos indeseables tanto en humanos como en animales. Ciertos azúcares de la dieta, y en particular la fructosa, podrían contribuir al desarrollo de alteraciones hepáticas, siendo esto proporcional a la cantidad y tiempo de exposición de la fructosa consumida demostrado en modelos animales. Sin embargo, según Lavine et al, sigue siendo controversial, si la ingesta de fructosa por sí sola puede causar HGNA o si solo contribuye a esta alteración cuando se consume en exceso al producir balance energético positivo y resistencia a la insulina (73).

Abdelmalek et al., en su estudio realizado en humanos demostró que la ingesta de fructosa es dos a tres veces más alta en pacientes con HGNA en comparación a sujetos controles normalizado por IMC y que se asoció con estados avanzados de fibrosis en HGNA diagnosticado mediante biopsia (74,75). Estos estudios confirman que la alta ingesta de fructosa genera un efecto metabólico a nivel hepático. A pesar de relacionar principalmente los efectos metabólicos de las elevadas ingestas de fructosa diaria con un balance energético positivo, otros estudios como los de Choi et al (55) y Velázquez et al (56) probados en ratas confirman que la adición de fructosa líquida de la dieta es determinante en la producción de esteatosis hepática, a su vez Stanhope et al. y Kavanagh et al., en su estudios en modelos animales y humanos muestran también que ingestas elevadas de fructosa con dietas ad libitum e isoenergéticas, generarían daño hepático (49,52).

Con respecto a la obesidad, en varios estudios retrospectivos de consumo de fructosa, con unanimidad se describe que a mayor consumo de fructosa se relaciona con mayor riesgo de sobrepeso y obesidad, circunferencia de cintura aumentada, IMC elevado, alteración en la sensibilidad a la insulina e hipertensión arterial. Ruyter et al, en su investigación confirman un aumento de peso debido a la administración de 240 cc de un refresco al día (76). Tanto Ebbeling et al (32), como Shi et al (33), y Tappy et al (6), observaron un efecto positivo consistente del consumo de bebidas azucaradas sobre la adiposidad y en otros estudios se observa una reducción en el aumento de IMC en quienes tomaron bebidas sin endulzar.

Tanto en la investigación de Hu, en el 2013, en una revisión realizada en mayores de 18 años (77) como en la reciente revisión y metaanálisis publicado por Malik et al (78), se presentan evidencias suficientes para establecer que, por un lado, dejar de consumir bebidas azucaradas permite controlar y disminuir los indicadores de adiposidad, y por otro, que el consumo de bebidas azucaradas aumentan los indicadores de adiposidad y la prevalencia de la obesidad.

La revisión de Malik et al, incluyó 32 artículos prospectivos y aleatorizados. Esta investigación incluyó solamente los estudios aleatorizados en menores de 16 años con una intervención mayor a 50 semanas. El motivo de incluir exclusivamente estudios con una duración mayor a 50 semanas es el de valorar el efecto a más largo plazo de un problema crónico como es la obesidad

y sus implicaciones sobre la salud. Esta limitación no redujo el resultado que demuestra un consistente efecto de las bebidas azucaradas en niños sobre los indicadores de adiposidad y la prevalencia de obesidad. Estos resultados responden algunos de los cuestionamientos que Kaiser et al realizaron sobre el efecto de las bebidas azucaradas sobre indicadores de adiposidad y la prevalencia de la obesidad (79). A su vez, White se opone a la “hipótesis de la fructosa” que alega que la fructosa juega un papel único y causal en muchos de los problemas de salud en los Estados Unidos, y concluye que el consumo de fructosa en los niveles habituales no causa efectos diferentes de otros azúcares (80). En revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos publicados, Te Morenga et al estudiaron si el intercambio isocalórico de sacarosa o fructosa pura con otros macronutrientes puede afectar el peso corporal en adultos. En ambos análisis no se demostró ningún efecto significativo sobre el peso corporal (81,82).

Es importante mencionar que el consumo de alimentos que contienen fructosa de forma natural, como frutas, verduras y miel no son la causa principal de un consumo excesivo de fructosa. Con respecto a la diabetes, Basu et al y Gross et al, observaron que el riesgo de padecer diabetes fue 11 veces más alto por cada 150 kcal por persona por día de aumento de azúcar versus 150 kcal por persona por día en el total de calorías (83,84). Estudios observacionales encontraron que el consumo de bebidas azucaradas se asocia a diabetes tipo II, obesidad abdominal y síndrome metabólico (84-86); asociaciones más fuertes se observan en estudios de más larga duración (87), y revisiones sistemáticas y metaanálisis corroboran estos efectos adversos (88).

De la misma forma, Beck-Nielsen et al, afirman haber observado una disminución en la sensibilidad a la insulina en los voluntarios alimentados con fructosa (63). Asghar et al, obtuvieron como resultado de su estudio hiperglucemia en ayunas e intolerancia a la glucosa, la función de los islotes se vio afectada al disminuir la secreción de insulina (64). Magliano et al y Schultz et al, también apoyan la idea de que la fructosa, cuando se consume en altas cantidades, contribuye a la resistencia de la insulina hepática y periférica (70,71).

La alimentación con alto contenido de azúcares añadidos, y en particular de fructosa, puede causar varios efectos adversos como se mencionaron anteriormente, 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. Es por eso que se hace mayor hincapié en la necesidad de investigaciones de mayor tiempo de exposición y seguimiento, considerando la alimentación y hábitos generales de los participantes.

Conclusión

Esta revisión bibliográfica tuvo como objetivo identificar y describir la asociación entre el consumo de azúcares libres y el desarrollo de obesidad, hígado graso y diabetes tipo II. Los azúcares libres se encuentran en una gran variedad de alimentos industrializados. Por consiguiente, es de gran importancia fomentar desde edades tempranas un hábito alimentario saludable que promueva una dieta diversificada, equilibrada y adecuada. La alimentación con alto contenido de azúcares libres, en especial de fructosa añadida, puede causar varios efectos adversos, la fructosa estimula la lipogénesis de novo más que otras fuentes de carbohidratos. Es por ese motivo que la reducción del consumo de fructosa en los alimentos puede proteger desde el desarrollo de la diabetes y sus complicaciones, aumento del IMC, hígado graso, hasta la reducción de mortalidad temprana por causas cardiovasculares.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Patrones de crecimiento infantil de la OMS. [Internet]. 2006 [citado el 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/childgrowth/4_doble_carga.pdf.
2. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y Sobrepeso. [Internet]. 2021 [citado el 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. [Internet]. 2019 [citado el 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_principales-resultados.pdf.
4. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 2° Encuesta Nacional de Nutrición y Salud, ENNyS2. [Internet]. 2019 [citado el 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://fagran.org.ar/wp-content/uploads/2020/01/Encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud.pdf>.
5. Britos S. Entender la naturaleza del problema del azúcar en la mesa de los argentinos. [Internet]. 2021 [citado el 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://cepea.com.ar/cepea/wp-content/uploads/2021/03/entender-naturaleza-del-azucar.pdf>.
6. Tappy L, Jéquier E. Fructose and dietary thermogenesis. *Am J Clin Nutr.* 1993; 58 (5 Sup): 766S-770S.
7. Mirtschink P, Jang C, Arany Z, Krek W. Fructose metabolism, cardiometabolic risk, and the epidemic of coronary artery disease. *European Heart Journal.* [Internet]. 2018 [citado el 10 de noviembre de 2021]; 39: 2497–2505. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/26/2497/4107358>.
8. Organización Mundial de la Salud. Ingesta de azúcares para adultos y niños. [Internet]. 2015 [citado el 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154587/WHO_NMH_NHD_15.2_spa.pdf.
9. Oficina de Información Científica y Tecnológica para el Congreso de la Unión, INCyTU. Azúcares añadidos en la dieta. [Internet]. 2018; Número 024 [citado el 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://foroconsultivo.org.mx/INCyTU/documentos/Completa/INCYTU-024.pdf>.
10. Organización Mundial de la Salud. Comunicado de Prensa. La OMS recomienda aplicar medidas en todo el mundo para reducir el consumo de bebidas azucaradas y sus consecuencias para la salud. [Internet]. 2016 [citado el 10 de noviembre de 2021].

Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/11-10-2016-who-urges-global-action-to-curtail-consumption-and-health-impacts-of-sugary-drinks>.

11. Organización Panamericana de la Salud; Organización Mundial de la Salud. Los alimentos ultra procesados son motor de la epidemia de obesidad en América Latina, señala un nuevo reporte de la OPS/OMS. [Internet]. 2015 [citado el 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article%20&id=11180:ultra-processed-foods&Itemid=1926&lang=es.
12. Zago L, Zugasti B, Zuleta Á, Presner N, Lobbe V, De la Plaza M. Análisis crítico del consumo de fructosa parte 1. La fructosa en la alimentación. Aspectos Metabólicos. Actualización en Nutrición. 2017; 18 (1).
13. Loza Medrano S, Baiza Gutman L, Ibáñez Hernández M, Cruz López M, Díaz Flores M. Alteraciones moleculares inducidas por fructosa y su impacto en las enfermedades metabólicas. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]. 2018 [citado el 10 de noviembre de 2021]; 56 (5): 491-504. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2018/im185j.pdf>.
14. Legeza B, Marcolongo P, Gamberucci A, Varga V, Bánhegyi G, Benedetti A, et al. Fructose, Glucocorticoids and Adipose Tissue: Implications for the Metabolic Syndrome. Nutrients [Internet]. 2017; 9:426. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu9050426>.
15. Bellaera F, Hammerschmidt J, Sanz J, Zaccarello D, Beccio B. Jarabe de maíz de alta fructuosa, sus implicancias en la salud y la información disponible en el rotulado de los alimentos. Revista Nutrición Investiga [Internet]. 2018 [citado el 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: http://escuelanutricion.fmed.uba.ar/revistani/pdf/19a/rb/851_c.pdf.
16. De la Plaza M, Llanos P, Pelayo M, Zugasti B, Zuleta Á. Revisión actualizada de los Hidratos de Carbono. Su implicancia en el tratamiento nutricional de la Diabetes. Actualización en Nutrición. 2013; 14 (2).
17. Gómez Álvarez A, Cardellá Rosales L, Pita Rodríguez G, Hernández Fernández M. Consumo elevado de fructuosa y su posible influencia sobre metabolismo lipídico. RCAN, Rev Cubana Aliment Nutr. [Internet]. 2012 [citado el 10 de noviembre de 2021]; 22 (2): 287-300). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubalnut/can-2012/can122j.pdf>.
18. Mayo Clinic. Obesidad. [Internet] [citado en marzo 2022] Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/obesity/symptoms-causes/syc-20375742>.
19. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Alimentación Saludable, Sobrepeso y Obesidad en Argentina. 2017. [citado el 21 de marzo de 2022]. Disponible en:

https://www.msal.gov.ar/images/stories/ryc/graficos/0000001137cnt-2017-09_cuadernillo-obesidad.pdf.

20. Esparza Olsina M, González Rodríguez P. El consumo de bebidas azucaradas se asocia a la obesidad. *Evid Pediatr.* 2013; 9:29. Disponible en: <https://evidenciasenpediatria.es/files/41-11952-RUTA/029AVC.pdf>.
21. Kovalskys I, Cavagnari B, Favieri A, Guajardo V, Gerardi A. Total and added sugars consumption in Argentina: Their contribution to daily energy intake. Results from Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS). *Nutrition & Dietetics.* 2019;76(3):313-320.
22. Organización Mundial de la Salud. Informe de la Comisión para acabar con la obesidad infantil [Internet]. Ginebra: OMS; 2016 [citado 20 de abril de 2022]. Disponible en: <https://goo.gl/piHhsJ>.
23. Peña F, Bacallao J. La obesidad en la pobreza: un problema emergente en las Américas. Washington DC: OPS; 2000.
24. Cúneo F, Maidana T. Propuesta y aplicación de un índice de calidad y protección de la alimentación en adolescentes urbanos. *Diaeta (B.Aires)* 2014; 32(149):14-22.
25. Jiménez M, Ordóñez R. CONSUMO DE AZÚCARES LIBRES Y SUS EFECTOS NEGATIVOS EN LA SALUD. Facultad de Salud y Bienestar. Escuela de Nutrición y Dietética. Universidad Iberoamericana del Ecuador, Quito, Ecuador [2021]. Disponible en: <https://revistas.unibe.edu.ec/index.php/qualitas/article/view/94/140>.
26. Gugliucci A, Rodríguez-Mortera R. Fructosa, un factor clave modificable en la patogenia del síndrome metabólico, la esteatosis hepática y la obesidad. *Rev. Méd. Urug.* vol.36 no.4 Montevideo dic. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.29193/rmu.36.4.10>.
27. Freeman C, Zehra A, Ramirez V, Wiers C, Volkow N, Wang G. Impact of sugar on the body, brain, and behavior. *Frontiers in Bioscience-Landmark* [Internet]. 2018. 23(12); 2255-2266. Disponible en: <https://www.fbscience.com/Landmark/articles/10.2741/4704>.
28. Ludwig D, Ebbeling C. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity: Beyond 'Calories In, Calories Out'. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2018 [citado el 21 de marzo de 2022]; 178(8):1098–1103. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6082688/>.
29. Bantle J. Dietary Fructose and Metabolic Syndrome and Diabetes. *JN The Journal of Nutrition* [Internet]. 2009 [Citado 20 de abril de 2022]; 139. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714385/>.
30. Morales Clavijo M, Carvajal Garcés C. Obesidad y resistencia a la leptina. *Gac Med Bol* [Internet]. 2010 [citado el 21 de marzo de 2022]; 33(1): 63-68. Disponible en:

http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662010000100013&lng=es.

31. de Ruyter J, Olthof M, Seidell J, Katan M. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* [2012]; 367: 1397–1406.
32. Ebbeling C, Feldman H, Chomitz V. A Randomized Trial of Sugar-Sweetened Beverages and Adolescent Body Weight. *N Engl J Med* [2012]; 367:1407-16.
33. Shi L, van Meijgaard J. Substantial decline in sugar-sweetened beverage consumption among California's children and adolescents. *Int J Gen Med* [2010]; 3:221–224.
34. Tappy L, Lê K. Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. *Physiological Reviews* 90 (1):23–46. doi: 10.1152/physrev.00019.2009.
35. Ma J, McKeown N, Hwang S, Hoffmann U, Jacques P, Fox C. Sugar-Sweetened Beverage Consumption Is Associated With Change of Visceral Adipose Tissue Over 6 Years of Follow-Up. *Circulation*. [2016]; 133(4):370-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018704.
36. Maersk M, Belza A, Stodkilde-Jorgensen H. Sucrose- sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):283-289.
37. Stanhope K, Bremer A, Medici V, Nakajima K, Ito Y, Nakano T. Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. *J Clin Endocrinol Metab* [2011]; 96: E1596-605.
38. Retterstøl K, Hennig C, Iversen P. Improved plasma lipids and body weight in overweight/obese patients with type III hyperlipoproteinemia after 4 weeks on a low glycemic diet. *Clinical Nutrition* [2009]; 28(2):213-215.
39. Rönn M, Lind P, Karlsson H, Cvek K, Berglund J, Malmberg F, et al. Quantification of total and visceral adipose tissue in fructose-fed rats using water-fat separated single echo MRI. *Obesity (Silver Spring)* [2013]; 21(9): E388-95.
40. Rendeiro C, Masnik A, Mun J, Du K, Clark D, Dilger R, et al. Fructose decreases physical activity and increases body fat without affecting hippocampal neurogenesis and learning relative to an isocaloric glucose diet. *Sci. Rep.* [2015]; 5:9589.
41. Aijälä M, Malo E, Ukkola O, Bloigu R, Lehenkari P, Autio-Harmainen H, et al. 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.* [2013]; 8(6):623-35.

42. Crescenzo R, Bianco F, Coppola P, Mazzoli A, Valiante S, Liverini G, et al. Adipose tissue remodeling in rats exhibiting fructose-induced obesity. *Eur. J. Nutr.* [2014]; 53(2):413-9.
43. Pektas M, Koca H, Sadi G, Akar F. Dietary Fructose Activates Insulin Signaling and Inflammation in Adipose Tissue: Modulatory Role of Resveratrol. *Biomed. Res. Int.* [2016]; 2016:8014252.
44. Agustin S, Graupera I, Caballería J. Hígado graso no alcohólico: una pandemia poco conocida. *Medicina Clínica* [Internet]. 2017 [citado el 21 de marzo de 2022]; 149(12):542-548. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775317305122>.
45. Softic S, Cohen D, Kahn C. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Digestive diseases and sciences* [Internet] 2016; 61(5): 1282–1293. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4054-0>.
46. Rao S, Attaluri A, Anderson L, Stumbo P. Ability of the Normal Human Small Intestine to Absorb Fructose: Evaluation by Breath Testing. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet] 2007; 5(8):959-963. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356507004491>.
47. MedlinePlus en español. Hígado graso. Biblioteca Nacional de Medicina [Internet] 2019 [citado el 21 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/fatty liverdisease.html>.
48. Roncal-Jimenez C, Lanaspá M, Rivard C, Nakagawa T, Sanchez-Lozada L, Jalal D, et al. Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake. *Metabolism* 2011; 60: 1259–70.
49. Stanhope K, Schwarz J, Keim N, Griffen S, Bremer A, Graham J, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J. Clin. Invest.* [2009]; 119(5):1322-34.
50. Zubiria M, Alzamendi A, Moreno G, Rey M, Spinedi E, Giovambattista A. Long-term fructose intake increases adipogenic potential: evidence of direct effects of fructose on adipocyte precursor cells. *Nutrients* [2016]; 8(4):198.
51. Carvallo P, Carvallo E, Barbosa da Silva S, Mandarim de Lacerda C, Hernández A, del Sol M. Efectos Metabólicos del Consumo Excesivo de Fructosa Añadida. *Int. J. Morphol.* [Internet]. 2019 Sep [citado el 21 de marzo de 2022]; 37 (3):1058-1066. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022019000301058&lng=es.

52. Kavanagh K, Wylie A, Tucker K, Hamp T, Gharaibeh R, Fodor A, et al. Dietary fructose induces endotoxemia and hepatic injury in calorically controlled primates. *The American Journal of Clinical Nutrition* [2013]; 98(2):349–357. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.057331>.
53. Heringer Rodrigues A, Campos Lima Moreira C, Guilhen Mario E, Cordeiro L, Fernandes Avelar G, Botion L, et al. Differential modulation of cytosolic lipases activities in liver and adipose tissue by high-carbohydrate diets. *Endocrine* [2016]; 53: 423–432. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0886-9>.
54. Babacanoglu C, Yildirim N, Sadi G, Pektas M, Akar F. Resveratrol prevents high-fructose corn syrup-induced vascular insulin resistance and dysfunction in rats. *Food Chem. Toxicol.* [2013]; 60:160-7.
55. Choi Y, Abdelmegeed M, Song B. 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.* [2017]; 103:111-21.
56. Velázquez A, Bentanachs R, Sala-Vila A, Lázaro I, Rodríguez-Morató J, Sánchez R, et al. ChREBP-driven DNL and PNPLA3 Expression Induced by Liquid Fructose are Essential in the Production of Fatty Liver and Hypertriglyceridemia in a High-Fat Diet-Fed Rat Model. *Molecular Nutrition* [2022]; 66(7). DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.202101115>.
57. Organización Panamericana de la Salud. Diabetes. [Internet]. [Citado el 3 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>.
58. Federación Internacional de la Diabetes. Guía de Incidencia Política de la 9.^a edición del Atlas de la Diabetes de la FID. [2019]. Disponible en: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20191219_091956_2019_IDF_Advocacy_Guide_ES.pdf.
59. de Felix Villena I. [Trabajo Fin de Grado] Cantabria: Universidad de Cantabria; 2020. Recuperado de: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/19926/DE%20FELIX%20VILLENA%2c%20IRMA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
60. Kearns C, Schmidt L, Apollonio D, Glantz S. The sugar industry's influence on policy. [Internet] *Science*. 2018 [citado el 3 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aat3763>.
61. Hotta N, Kakuta H, Fukasawa H. Effects of a fructose-rich diet and the aldose reductase inhibitor, ONO-2235, on the development of diabetic neuropathy in streptozotocin-treated rats. *Diabetologia*. 1985;28(3):176-180.

62. Aburasayn H, Al Batran R, Ussher J. Targeting Ceramide Metabolism in Obesity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*; 311(2):E423–35. doi:10.1152/ajpendo.00133.2016.
63. Beck-Nielsen H, Pedersen O, Lindskov H. Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(2):273–278.
64. Asghar Z, Cusumano A, Yan Z, Remedi M, Moley K. Reduced Islet Function Contributes to Impaired Glucose Homeostasis in Fructose-Fed Mice. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* [2016]; 312(2):E109–16. doi: 10.1152/ajpendo.00279.2016.
65. Balakumar M, Raji L, Prabhu D, Sathishkumar C, Prabu P, Mohan V, et al. High-Fructose Diet Is as Detrimental as High-Fat Diet in the Induction of Insulin Resistance and Diabetes Mediated by Hepatic/Pancreatic Endoplasmic Reticulum (ER) Stress. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 423(1–2):93–104. doi: 10.1007/s11010-016-282.
66. Lustig R, Mulligan K, Noworolsky S, Tai V, Wen M, Erkin-Cakmak A. Isocaloric fructose restriction and metabolic improvement in children with obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* [2016]; 2:453-460.
67. Wu T, Giovannucci E, Pischon T, Hankinson S, Nader J, Rimm E. Fructose, glycemic load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentrations in US women. *Am J Clin Nutr* [2004]; 80:1043-9.
68. Cox C, Stanhope K, Schwarz J, Graham J, Hatcher B, Griffen S, et al. Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks reduces net fat oxidation and energy expenditure in overweight/obese men and women. *Eur J Clin Nutr* [2012]; 66:201–8.
69. Kolderup A, Svihus B. Fructose metabolism and relation to atherosclerosis, type 2 diabetes, and obesity. *J. Nutr. Metab.*, [2015] 2015:823081.
70. Magliano D, Penna-de-Carvalho A, Vazquez-Carrera M, Mandarim-de-Lacerda C, Aguila M. 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* [2015]; 50(2):355-67.
71. Schultz A, Barbosa-da-Silva S, Aguila M, Mandarim-de-Lacerda C. Differences and similarities in hepatic lipogenesis, gluconeogenesis and oxidative imbalance in mice fed diets rich in fructose or sucrose. *Food Funct.* [2015]; 6(5):1684-91.
72. Rizkalla S. Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutr. Metab.* [2010]; 7:82.

73. Vos M, Lavine J. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [2013]; 57: 2525-31.
74. Abdelmalek M, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson R. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [2010]; 51:1961.
75. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette J, Diehl A. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [2008]; 48: 993-9.
76. Ruyter J, Olthof M, Seidel. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* [2012]; 367: 1397-406.
77. Hu F. Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. *Obesity Reviews* [2013]; 14: 606-1.
78. Malik V, Pan A, Willet W. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [2013]. Doi:10.395/ajcn.113.058362.
79. Kaiser K, Shikany J, Keating K. Will reducing sugar-sweetened beverage consumption reduce obesity? evidence supporting conjecture is strong, but evidence when testing effect is weak. *Obesity Reviews* [2013]; 14: 620-33.
80. White J. Challenging the fructose hypothesis: new perspectives on fructose consumption and metabolism. *Adv Nutr* [2013]; 4(2): 246-256.
81. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* [2013]; 346:e7492.
82. Sievenpiper J, de Souza R, Mirrahimi A. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* [2012]; 156: 291-304.
83. Basu S, McKee M, Galea G, Stuckler D. Relationship of soft drink consumption to global overweight, obesity, and diabetes: a cross-national analysis of 75 countries. *Am J Public Health* [2013]; 103 (11): 2071-2077.
84. Gross L, Li L, Ford E, Liu S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr* [2004]; 79 (5): 774-779.
85. Malik V, Popkin B, Bray G, Despres J, Hu F. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation* [2010]; 121: 1356-1364.

86. Chan T, Lin W, Huang H. Consumption of sugarsweetened beverages is associated with components of the metabolic syndrome in adolescents. *Nutrients* [2014]; 6: 2088-2103.
87. Ludwig D, Peterson K, Gortmaker S. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* [2001]; 357: 505-508.
88. Greenwood D, Threapleton D, Evans C. Association between sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and type 2 diabetes: systematic review and dose response meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr* [2014]; 112 (5): 725-734.