



## Revisión

# Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud; malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico

María Jesús Riveros<sup>1</sup>, Alejandra Parada<sup>2</sup> y Paulina Pettinelli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Nutricionista. Alumna de Magíster en Nutrición. Departamento de Nutrición y Diabetes. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile. <sup>2</sup>Nutricionista. Msc, PhD Nutrición y Alimentos. Unidad docente asociada, Ciencias de la Salud, Nutrición y Dietética. Departamento de Nutrición y Diabetes. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile. <sup>3</sup>Nutricionista. Msc, PhD Nutrición y Alimentos. Unidad docente asociada, Ciencias de la Salud, Nutrición y Dietética. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

## Resumen

La ingesta de fructosa se ha incrementado considerablemente en los últimos años, especialmente bajo la forma de jarabe de maíz alto en fructosa, debido a su gran poder edulcorante. Diversos estudios, han asociado su elevado consumo con alteraciones metabólicas, hígado graso no alcohólico y malabsorción de fructosa, entre otras patologías. Esta revisión tiene como objetivo actualizar acerca del efecto de la alta ingesta de fructosa en el hígado e intestino, asociada principalmente a alimentos procesados con fructosa agregada.

**Métodos:** Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron las bases de datos de Pubmed, Scopus y Scielo, seleccionando aquellos artículos publicados después del año 2000 y resultantes de las palabras claves “fructose intake, high fructose corn syrup, nonalcoholic fatty liver and fructose, fructose malabsorption, fructose intolerance/metabolism”.

**Resultados:** La búsqueda arrojó 735 publicaciones de las cuales 78 cumplieron con los criterios de inclusión.

**Conclusiones:** El consumo de fructosa ha aumentado en las últimas décadas, especialmente a través de bebidas endulzadas y productos alimentarios con fructosa agregada. La alta ingesta de fructosa tiene un impacto a nivel intestinal y hepático, asociándose a patologías como hígado graso no alcohólico y malabsorción de fructosa.

(Nutr Hosp. 2014;29:491-499)

DOI:10.3305/NH.2014.29.3.7178

Palabras clave: *Ingesta de fructosa. Hígado graso no alcohólico y fructosa. Malabsorción de fructosa.*

## FRUCTOSE CONSUMPTION AND ITS HEALTH IMPLICATIONS; FRUCTOSE MALABSORPTION AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

### Abstract

Fructose intake has increased considerably in recent years, especially in the form high fructose corn syrup, due its high sweetening power. Several studies have associated high intake of fructose to metabolic alterations, as nonalcoholic fatty liver disease and fructose malabsorption, among other pathologies. This review aims to update about the effect of high intake of fructose in the liver and intestine, mainly associated with processed foods with added fructose.

**Methods:** An updated literature search was conducted using databases (Pubmed, Scopus and SciELO), selecting articles published after the year 2000, resulting from the keywords “fructose intake, fructose intolerance, nonalcoholic fatty liver and fructose, fructose malabsorption”

**Results:** Of 735 articles initially retrieved, 78 met the inclusion criteria.

**Conclusions:** Fructose consumption has increased in recent decades, especially due to increased consumption of sweetened beverages and processed foods with added fructose. High fructose intake has been associated to pathologies as NAFLD and fructose malabsorption.

(Nutr Hosp. 2014;29:491-499)

DOI:10.3305/NH.2014.29.3.7178

Keywords: *Fructose intake. Nonalcoholic fatty liver and fructose. Fructose malabsorption.*

**Correspondencia:** María Jesús Riveros Miño.  
Nutricionista. Alumna de Magister en Nutrición.  
Departamento de Nutrición y Diabetes. Facultad de Medicina.  
Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Av. Libertador Bernardo O'Higgins, 340.  
Santiago. Chile.  
E-mail: meriveros@uc.cl

Recibido: 8-VI-2013.

1.ª Revisión: 28-X-2013.

Aceptado: 1-XII-2013.

## Abreviaturas

- ACC: Acetyl-coa carboxylase.  
ACL: ATP-citrate lyase.  
AG: Ácidos grasos.  
AGCC: Ácidos grasos de cadena corta.  
ApoB: Apolipoproteína B.  
ATP: Adenosin-5'-trifosfato.  
BEAs: Bebidas endulzadas con azúcar.  
cAMP: Adenosin-mono-fosfato cíclico (*del inglés: Cyclic adenosine monophosphate*).  
ChREBP: Proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (*del inglés: Carbohydrate responsive element-binding protein*).  
DHAP: Dihidroxiacetona fosfato (*del inglés: Dihydroxyacetone phosphate*).  
EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica.  
ENS: Encuesta Nacional de Consumo Alimentario.  
FAS: Fatty acid synthesis.  
GA3P: Glycerol 3-phosphate.  
HDL: Lipoproteína de alta densidad (*del inglés: High-density lipoprotein*).  
HELENA-CSS: Healthy Lifestyle in European by Nutrition in Adolescence Cross-Sectional Study.  
HFCS: Jarabe de maíz alto en fructosa (*del inglés: High Fructose corn syrup*).  
HGNA: Hígado graso no alcohólico.  
KHK: Ceto-hexoquinasa (*del inglés: Ketohexokinase*) o Fructoquinasa.  
L-CPT I: Liver-type carnitine palmitoyltransferase 1.  
LDL: Lipoproteína de baja densidad (*del inglés: Low-density lipoprotein*).  
LDN: Lipogénesis de novo.  
MAF: Mala absorción de fructosa.  
MUFA: Ácidos grasos monoinsaturados (*del inglés: Monounsaturated fatty acid*).  
NF-κB: Factor nuclear kappa B (*del inglés: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*).  
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.  
PPAR-α: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha.  
PP2A: Proteína fosfatasa-2 (*del inglés: Protein phosphatase 2*).  
ppm: Partes por millón.  
SCD1: Stearoyl-coa desaturase-1.  
SFA: Ácidos grasos saturados (*del inglés: Saturated fatty acid*).  
SREBP: Proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides (*del inglés: Sterol regulatory element-binding protein*).  
TAGs: Triacilglicéridos.  
TCA: Ácido tricarbóxico.  
THE: Test de Hidrógeno Espirado.  
VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad (*del inglés: Very low density lipoprotein*).  
Xu-5-P: Xylulose 5-phosphate.

## Introducción

La fructosa es un monosacárido presente en forma natural en frutas, verduras, miel y en forma agregada en alimentos etiquetados como diet o light, bebidas y néctares. La ingesta de este monosacárido se ha incrementado considerablemente en los últimos años, especialmente en la forma de “Jarabe de maíz alto en fructosa”, que entrega un gran poder edulcorante en una amplia gama de alimentos procesados. En los países desarrollados y en vías de desarrollo, el consumo de bebidas gaseosas ha aumentado significativamente en la población, lo que implica un elevado consumo de fructosa asociado a efectos en la salud.

La fructosa a pesar de tener una nomenclatura similar a la glucosa, presenta diferencias en su metabolismo, por ejemplo se absorbe más lentamente que la glucosa, aunque es captada y metabolizada de manera más rápida por el hígado, su efecto estimulante sobre la liberación de insulina es inferior al de la glucosa y su captación es independiente de ésta.

Literatura reciente, asocia el consumo de fructosa con diversas alteraciones metabólicas como: Intolerancia a la fructosa de causa genética, hígado graso, alteraciones en la sensibilidad a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y mala absorción de fructosa (MAF) causante de síntomas gastrointestinal. El objetivo de esta revisión es actualizar acerca del efecto de la alta ingesta de este monosacárido asociado a alimentos con fructosa agregada y sus efectos a nivel intestinal y hepático en seres humanos.

## Metodología

La búsqueda de la literatura se realizó con las palabras claves: fructose intake, high fructose corn syrup, nonalcoholic fatty liver and fructose, fructose malabsorption, fructose intolerance/metabolism. La información fue recolectada en las bases de datos Pubmed, Scopus y Scielo, dentro de los criterios de selección de la información se priorizó artículos publicados posterior al año 2000 a excepción de 8 artículos con años de publicación inferiores al mencionado que fueron integrados por la relevancia de su contenido. Además, se citan páginas web de relevancia en el tema. Se priorizaron las publicaciones realizadas en revistas científicas del área de la nutrición y medicina, seguido por aquellas especializadas en salud pública y tecnología de alimentos. De dicha búsqueda se encontraron 78 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión.

## Resultados

Los resultados de la información recopilada serán presentados de la siguiente forma: 1. Consumo de Fructosa (15 publicaciones); 2. Absorción y metabolismo de la Fructosa (11 publicaciones); 3. Fructosa

e implicaciones en la salud (52 publicaciones). Este último aspecto se subdividirá en: 3.1. Efectos generales de la alta ingesta de fructosa (15 publicaciones). 3.2. Mala absorción de la Fructosa (12 publicaciones) y 3.3. Fructosa e Hígado graso no alcohólico (25 publicaciones).

### 1. Consumo de fructosa

La fructosa es un monosacárido de 6 carbonos que se encuentra de forma natural en alimentos como frutas, verduras y miel. Durante miles de años, los seres humanos consumieron alrededor de 15 a 24 g/día de fructosa (4-5% de las calorías totales en relación a 2.000 kcal/día promedio), provenientes principalmente de frutas y verduras. Estudios iniciales de consumo de fructosa, mostraron que la ingesta promedio diaria de sacarosa (disacárido compuesto por 50% de glucosa y 50% de fructosa) alcanzaba a 80 g/día (8% de fructosa en una dieta de 2.000 kcal/día)<sup>1,2,3</sup>. Actualmente, la mayor cantidad de fructosa consumida en la dieta de países desarrollados y en vías de desarrollo proviene de la adición de “jarabe de maíz” o “jarabe de maíz alto en fructosa” (HFCS, del inglés High Fructose corn syrup) que se encuentra en bebidas gaseosas, néctares, alimentos de bajo contenido calórico y alimentos libres de gluten; principalmente como edulcorante en reemplazo de la sacarosa<sup>2</sup> y/o glucosa debido a su intenso sabor dulce y su bajo índice glicémico<sup>4</sup>. En los últimos años diversos países han experimentado un dramático y sostenido aumento en el consumo de bebidas endulzadas con azúcar (BEAs). Las BEAs incluyen una amplia gama de bebidas de fantasía (carbonatadas o no carbonatadas), néctares de frutas y jugos azucarados, compuestos por agua, CO<sub>2</sub>, saborizantes, acidulantes, aditivos y edulcorantes calóricos de origen natural tales como sacarosa, jarabe de maíz alto en fructosa (que consiste en glucosa y 42, 55 o incluso 90% de fructosa) o jugo de fruta concentrados<sup>5,6,7</sup>.

En el año 1970, el HFCS representaba < 1% de todos los edulcorantes calóricos disponibles para el consumo en los EE.UU, aumentando rápidamente a 42% en el año 2000<sup>8</sup>. De esta forma, el HFCS, es la fuente dietética más importante de fructosa, presente como monosacárido libre agregado a los alimentos. La sacarosa, disacárido compuesto por fructosa y glucosa, representaría una fuente secundaria de ingesta de fructosa. De esta forma, el incremento de 1.000% reportado para la fructosa durante los últimos 40 años, se atribuye principalmente a utilización de HFCS por la industria alimentaria<sup>6,9</sup>.

Del mismo modo, diversos estudios estadounidenses y europeos muestran un incremento en el consumo de bebidas gaseosas y golosinas tanto en adultos como en niños. Solo en Estados Unidos se estima un consumo de fructosa cercano a los 54,7 g/día (10% de las calorías totales), siendo los adolescentes, el grupo etario con mayor consumo que corresponde a 73 g/día<sup>9</sup>.

Un estudio de cohorte realizado en el mismo país examinó la tendencia nacional en el consumo de bebidas azucaradas en la NHANES entre los años 1988-1994 y 1999-2004, con una muestra de 15.979 y 13.431 sujetos mayores de 20 años, respectivamente, arrojando un aumento en el consumo de bebidas gaseosas de 58% y 63% entre los dos períodos ( $p < 0,001$ )<sup>10</sup>. A pesar que el consumo de fructosa en algunos países de Europa es menor que en Estados Unidos<sup>10,11</sup>, un estudio transversal HELENA-CSS, ejecutado en 8 países de la comunidad europea cuyo objetivo fue describir el volumen y energía consumido a través de bebidas gaseosas en 2741 adolescentes; arrojó un consumo per cápita de 227,7 ml/día y 116,8 kcal/día, siendo el segundo producto bebestible más consumido después del agua<sup>11</sup>.

A nivel mundial, Chile es el tercer país con mayor consumo per cápita de bebidas refrescantes, luego de EE.UU y México, llegando durante el año 2011 a 2 mil 449 millones de litros, donde el 81,5% corresponde a las bebidas gaseosas<sup>12</sup>. Las bebidas no alcohólicas son el tercer producto más importante en la canasta de alimentos de la familia chilena, con un consumo per cápita de 120 litros al año (consumo per cápita de 328 ml/día), sólo superado por bienes de consumo básico como la carne y el pan<sup>13</sup>. En relación con estos datos, la Encuesta Nacional de Consumo Alimentario, realizada en Chile a 5.120 personas mayores de 2 años de edad, mostró que más del 80% de la población consume grupos específicos de azúcares como golosinas, bebidas y refrescos<sup>14</sup>.

### 2. Absorción y metabolismo de la fructosa

En el intestino delgado, específicamente en la membrana apical del enterocito se produce la absorción de fructosa, donde se encuentra el transportador de glucosa 5 (GLUT5), único y específico para fructosa, que la transporta en forma pasiva desde el lumen a la sangre<sup>1,15</sup>. Otro transportador de fructosa, de baja afinidad, es el GLUT2, que también es capaz de reconocer otros monosacáridos como la glucosa y galactosa<sup>1,16</sup>. Después del transporte apical mediado por GLUT5 o GLUT2, la fructosa es transportada en la membrana basolateral por GLUT2<sup>1</sup>, donde posteriormente desde la circulación portal es transportada al hígado a través de GLUT2 o GLUT5. La fructosa se absorbe más lentamente que la glucosa, aunque es captada y metabolizada de manera más rápida por el hígado. Su efecto estimulante sobre la liberación de insulina es inferior al de la glucosa y su captación es independiente de ésta<sup>17</sup>.

La distribución del GLUT-5 en el intestino es mayor en la zona proximal (duodeno y yeyuno proximal) en comparación con segmentos distales (yeyuno e íleon distal) y su expresión génica parece estar estrictamente regulada por factores como la nutrición, hormonas y ciclos circadianos<sup>1,18</sup>. De esta forma, se ha observado que su expresión en ratas recién nacidas es baja y aumenta después de la lactancia. En adultos, tanto en ra-

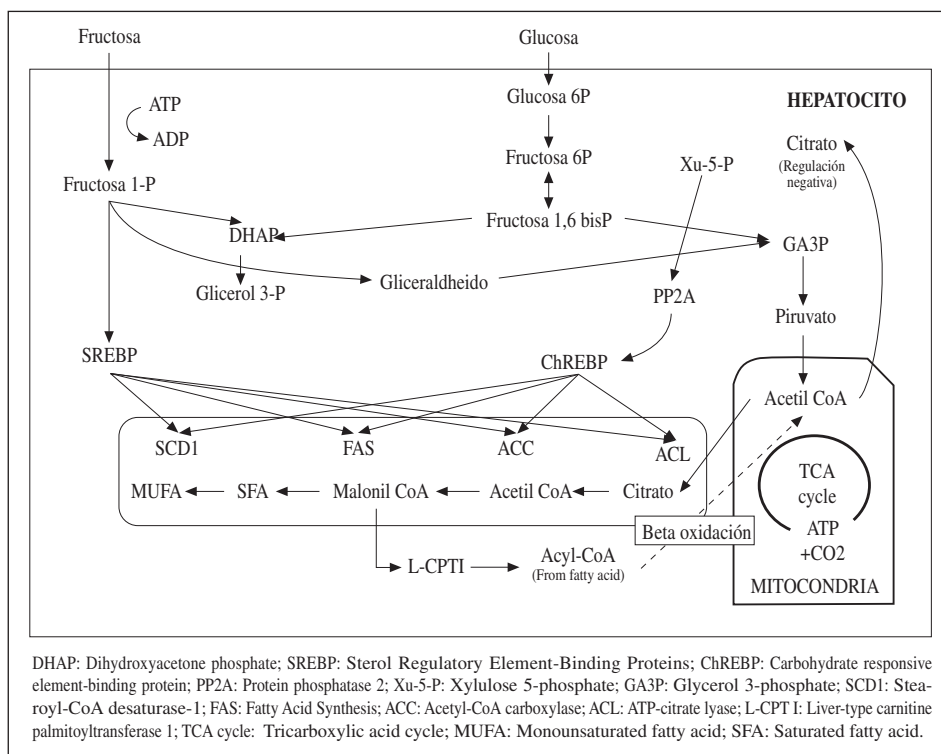


Fig. 1.—Metabolismo hepático de la fructosa. La fructosa es convertida a fructosa 1-fosfato por la fructoquinasa y posteriormente metabolizada a triosas fosfato, entrando a la vía glicolítica y sirviendo como una fuente no regulada de glicerol 3 fosfato y acetaldehído, favoreciendo el proceso de lipogénesis de novo (LDN).

tas como humanos, la expresión y actividad del GLUT-5 esta aumentada 5 veces en comparación a recién nacidos, además los niveles de expresión de mRNA de la proteína están aumentados en un 65% con una dieta alta en fructosa<sup>1</sup>. Por lo tanto, la expresión y función de GLUT5 se ha visto incrementada por el consumo de dietas altas en fructosa y sería más eficiente a medida que avanza en edad. La expresión del gen *glut5*, se relaciona con los niveles de adenosin monofosfato cíclico (cAMP) tanto in vitro como in vivo cuando se expone a fructosa<sup>19</sup>, pero se desconocen las diferencias de los efectos del cAMP sobre la regulación transcripcional y post-transcripcional de GLUT-5 debido a la fructosa.

La absorción de fructosa aumenta en presencia de glucosa, galactosa y algunos aminoácidos<sup>19</sup> y disminuye por la presencia de sorbitol. Si bien se desconoce cuál es el transportador del sorbitol, al parecer compartiría el transportador GLUT-5 con la fructosa<sup>20</sup>.

La principal vía de metabolización de la fructosa es en el hígado, donde ocurre la conversión de fructosa en fructosa-1-fosfato por la fructoquinasa (KHK), enzima que tiene una acción 10 veces más rápida que la glucoquinasa y hexoquinasa<sup>21</sup>. La fructosa-1-fosfato es convertida por la aldolasa B en triosas fosfato, di-hidroxiacetona fosfato y gliceraldehído 3-fosfato, metabolitos intermediarios de la glicólisis. De esta forma, la fructosa sirve como fuente no regulada de glicerol 3-fosfato y acetil-CoA en las diversas vías metabólicas como glicólisis, gluconeogénesis y lipogénesis<sup>1,18,22,23,24</sup> (fig. 1). En el caso de la glucosa, el metabolismo se regula por los niveles de citrato y de

adenosin-5'-trifosfato (ATP), que inhiben por retroalimentación a la fosfofructoquinasa, con la consecuente reducción de la conversión de la fructosa 6-fosfato en fructosa 1,6-bisfosfato<sup>5, 24</sup>. Después de la ingesta de fructosa, las triosas fosfato son el principal precursor lipogénico, que pueden ser convertidas en piruvato, para posteriormente ser oxidado en el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) en la mitocondria a nivel hepático (fig. 1).

### 3. Fructosa y sus implicaciones para la salud

A nivel gastrointestinal, la ingesta elevada de fructosa, podría ocasionar síntomas asociados a una MAF, como distensión abdominal, meteorismo y diarrea. Existe una relación directa entre la aparición de sintomatología gastrointestinal y el aumento en la ingesta de fructosa<sup>25</sup>. Al parecer, la fructosa tiene una absorción limitada en el intestino delgado; se ha estimado que al ingerir altas cantidades, la mitad de la población no podría absorber una carga mayor a 25 g. Las consecuencias fisiológicas de la MAF, incluyen un aumento de la carga osmótica luminal, ser sustrato de rápida fermentación para bacterias en el colon, alterar la motilidad gastrointestinal y generar un cambio en la flora intestinal<sup>26</sup>.

Por otra parte, el consumo de bebidas gaseosas con HFCS, ha demostrado estar asociado al desarrollo de insulinorresistencia (IR)<sup>27</sup>, hígado graso no alcohólico<sup>14,28</sup>, diabetes mellitus<sup>6,11,29</sup>, obesidad<sup>6,29</sup> y enfermedades cardiovasculares<sup>30</sup>.



### 3.1. Mala absorción de fructosa

Existen alteraciones en el metabolismo de la fructosa, producidas por defectos enzimáticos, que ocasionan la patogenia de Intolerancia a la fructosa. Estas alteraciones se producen por 3 defectos enzimáticos. 1.- Por deficiencia de fructoquinasa, la que no genera síntomas clínicos y por tanto no requiere tratamiento. 2.- La deficiencia de la aldolasa B, que ocasiona la Intolerancia Hereditaria a la Fructosa, e impide la transformación de la fructosa-1-fosfato en fructosa 1,6 difosfato, y 3.- Deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa que transforma glucosa a partir de sustratos neoglucogénicos como lactato, glicerol, alanina y también la fructosa (fig. 1)<sup>31</sup>.

Por otra parte, existe una absorción ineficiente de fructosa, llamada MAF, que puede o no generar síntomas gastrointestinales como diarrea, distensión y dolor abdominal. En la actualidad, se conoce que los efectos de la fructosa en el intestino son dosis dependientes<sup>32</sup>, sin embargo aún no se conoce la capacidad normal de absorción de fructosa, lo que contribuye a que sea un cuadro clínico poco entendido. De esta manera, no se ha definido si los síntomas gastrointestinales se deben a una sobrecarga de fructosa o por defectos en el transportador de fructosa a nivel intestinal.

La frecuencia de la mala absorción de fructosa se ha reportado en algunos estudios con un bajo tamaño muestral<sup>33</sup>; similar a otros problemas relacionados a la absorción otros hidratos de carbono, como la lactosa<sup>34</sup>. El Test de Hidrógeno Espirado (THE) es una técnica sencilla, útil y de bajo costo, utilizado para el diagnóstico de la mala absorción de fructosa. El fundamento de esta técnica se basa en la producción de hidrógeno generado por el metabolismo de las bacterias intestinales luego de la degradación de los hidratos de carbono. Si frente a una carga determinada de fructosa oral, se obtienen resultados en el THE superiores a 20 ppm, es indicador de MAF. A pesar que no existe una dosis clara para detectar malabsorción clínica de fructosa, actualmente se usan cargas de 25 a 50 g<sup>35</sup>.

Lo anterior concuerda con estudios iniciales en personas sanas, donde se concluye que la capacidad de absorción de fructosa, oscila en un amplio rango establecido entre 5-50 g<sup>36,37</sup>. Un estudio randomizado, doble ciego que utilizó dosis de 15 g, 25 g y 50 g en personas adultas sanas determinó que la capacidad normal máxima de absorción es de 25 g (en solución al 10%), y sobre ese umbral se puede pesquisar MAF<sup>38</sup>, ya que se ha demostrado que dosis mayores a 50 g de fructosa serían inapropiadas para la caracterización clínica de la MAF<sup>33</sup>. En este sentido, estudios en personas sanas reportaron que un 37,5% y 71% de los sujetos mal absorbían al administrar una carga de 50 g de fructosa en una solución al 10% y al 20%, respectivamente<sup>39</sup>.

En base a lo anteriormente expuesto, la sintomatología en personas con MAF es variada, siendo los más frecuentes dolor abdominal y diarrea, que desaparecen luego de eliminar la fructosa de la dieta. Reportes de

MAF en individuos australianos, estadounidenses y tailandeses, muestran que la frecuencia de mala absorción es de 39%, 10% y 14,2%, respectivamente, con cargas de 25 g a 35 g<sup>35, 37-40</sup>.

Según la literatura, la MAF se asocia a una menor expresión y/o actividad del GLUT-5 y GLUT-2<sup>26,32,36,41,42</sup>. Junto con esto, no se han encontrado mutaciones en el gen *glut5* que expliquen la mala absorción.

La capacidad de provocar síntomas secundario a la MAF puede depender de varios factores: 1) la cantidad y calidad de los hidratos de carbono ingeridos, 2) el tiempo dedicado al consumo y la naturaleza de las comidas, 3) la velocidad del vaciamiento gástrico, 4) respuesta del intestino delgado a una carga osmótica, 5) la motilidad intestinal, 6) la capacidad metabólica de la microflora bacteriana del colon; y 7) la capacidad de compensación del colon para reabsorber agua y ácidos grasos de cadena corta (AGCC)<sup>42,43</sup>.

No está claro si la ausencia de síntomas, después de la MAF da alguna señal de su rol en la génesis de los síntomas; sin embargo, se ha demostrado que en pacientes con alteraciones funcionales del intestino, los síntomas como distensión mejoran al restringir la fructosa de la dieta<sup>44</sup>.

### 3.2. Fructosa e hígado graso no alcohólico

La enfermedad de Hígado graso no alcohólico (HGNA) se refiere a un amplio espectro de daño hepático, que consiste desde una forma benigna de esteatosis simple (definida por la presencia de triacilglicéridos (TAGs) en los hepatocitos en el examen histopatológico) el que puede progresar a una condición más severa como inflamación o esteatohepatitis (EHNA), que pueden resultar en cirrosis y falla hepática<sup>45</sup>. Actualmente, el HGNA ha emergido como la causa más importante de enfermedad hepática en el mundo, tanto en niños como adultos<sup>46,47</sup>. Junto con esto, la prevalencia y severidad de HGNA ha sido relacionada al aumento en la incidencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 en la población, estableciéndose mecanismos asociados entre estas patologías y el HGNA<sup>45,48</sup>. Las implicaciones clínicas de la enfermedad derivan de la ocurrencia en la población y su potencial de progresar a cirrosis y falla hepática<sup>49</sup>.

El HGNA es considerado como la manifestación hepática del síndrome metabólico, su prevalencia en la población norteamericana adulta es de 34%, pero en pacientes con esteatosis hepática es de 53% y en pacientes con EHNA alcanza un 88%<sup>50</sup>. Estudios realizados a autopsias han identificado lípidos intrahepáticos en 36% de los adultos normopeso y en 72% de los adultos obesos<sup>51</sup> versus 5% en niños normopeso, 16% en niños sobrepeso y en 38% en niños obesos<sup>46</sup>.

De acuerdo con la teoría conocida como “two-hit theory” (teoría de los dos sucesos)<sup>52</sup>: i) la primera anomalía metabólica es la esteatosis hepática que involucra una respuesta lipotóxica con un componen-

te de estrés oxidativo e incluye factores nutricionales y alteraciones en el metabolismo lipídico del hígado, esto es resultado principalmente de la IR, ii) el segundo suceso es la inflamación hepática<sup>45,53,54</sup>, asociado a estrés oxidativo<sup>45</sup>.

La esteatosis hepática es una condición benigna, potencialmente reversible y no necesariamente lleva a injuria hepática irreversible. Desde un punto de vista temporal, la esteatosis hepática se desarrolla cuando la captación y síntesis de novo exceden la oxidación y exportación de TAGs por las lipoproteínas<sup>55,56</sup>.

Actualmente, existe gran controversia acerca de los efectos metabólicos de elevadas ingestas de fructosa dietaria a nivel hepático. Principalmente, estos efectos han sido asociados a un balance energético positivo. Sin embargo, estudios en modelos animales y humanos muestran que ingestas elevadas de fructosa con dietas ad libitum e isoenergéticas, generarían daño hepático<sup>57, 58</sup>.

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. Al aumentar la LDN se incrementa la síntesis de apolipoproteína B (Apo B) que antecede el aumento de la síntesis de VLDL (del inglés: very low density lipoprotein), lo que podría provocar el aumento de las lipoproteínas transportadoras de TAGs plasmáticos<sup>44</sup>. Se han descrito cambios en otras lipoproteínas como las HDL (del inglés: high density lipoprotein) y las LDL (del inglés low density lipoprotein) pequeñas y densas, que podrían relacionarse con el desarrollo de aterosclerosis en sujetos que consumen fructosa en comparación a aquellos que ingieren glucosa<sup>43</sup>. Igualmente, en otro estudio se observó que los niveles plasmáticos en ayuna de colesterol total, LDL, apoB y LDL oxidado fueron significativamente mayores en aquellos individuos que consumen bebidas endulzadas con fructosa, pero no en aquellos sujetos que consumieron bebidas endulzadas con glucosa<sup>38,39</sup>.

Evidencia reciente en modelos animales ha mostrado que el consumo a largo plazo de fructosa libre, glucosa y sacarosa inducen síndrome metabólico, acumulación intrahepática de TAGs y ácido úrico, ganancia de peso, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa e hipertensión<sup>59,60</sup>. Asimismo, en ratas alimentadas con una dieta alta en fructosa durante 8 semanas se observó una reducción en la expresión de PPAR- $\alpha$  (del inglés peroxisome proliferator-activated receptor alpha) y de las enzimas lipo-oxidativas; en contraste a un aumento en la expresión de SREBP-1c y de las enzimas lipogénicas (fig. 1)<sup>61</sup>. Por lo demás, al suministrarle una solución de fructosa al 10% (peso/vol) durante dos semanas a ratas, se redujo la actividad de PPAR- $\alpha$  con la consecuente reducción en la oxidación de AG en el hígado y aumento de la actividad de NF- $\kappa$ B (del inglés nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), cambios que no se observaron en el grupo de ratas a las que se les suministró glucosa al 10% (peso/vol)<sup>62</sup>. Alteraciones similares se han observado en animales alimentados con

fructosa a corto plazo<sup>63-66</sup>. La activación de NF- $\kappa$ B en hámsteres insulinoresistentes alimentados con fructosa suprimió la sobreproducción hepática de apoB100, revelando una asociación entre la respuesta inflamatoria y la secreción de lipoproteínas apoB100, factor involucrado en la presencia de esteatosis hepática<sup>67</sup>, esto concuerda con las alteraciones en la síntesis y/o secreción de lipoproteínas mencionada previamente en estudios en humanos con HGNA<sup>68, 69</sup>.

En seres humanos, la evidencia apunta a que el consumo de fructosa se asocia a un aumento en los marcadores de riesgo cardio-metabólico debido a un incremento de la grasa visceral<sup>70</sup>. Al comparar 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 e IR, variables que no se alteraron en el grupo que consumió glucosa<sup>71</sup>. En concordancia con estos resultados, un estudio reciente realizado en primates, mostró que dietas altas en fructosa con ingesta calórica ad libitum generó esteatosis hepática *versus* dietas isocalóricas altas en fructosa que no mostraron esteatosis hepática pero sí un estado inflamatorio en el hígado<sup>58</sup>.

Asimismo, un estudio en 427 sujetos 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<sup>28,72</sup>. Estos estudios confirman que la alta ingesta de fructosa genera un efecto metabólico que no había sido advertido hasta el momento.

## Discusión

El consumo de fructosa se ha masificado y aumentado principalmente a través de la ingesta de BEAs en todos los estratos sociales a nivel mundial. En EEUU, el aumento de la ingesta de fructosa ha sido de 32% entre los años 1977-2004, principalmente debido al incremento en el uso de HFCS<sup>73</sup>. Chile es el tercer mayor consumidor de BEAs en el mundo, siendo el tercer producto más importante en la canasta familiar, especialmente en el nivel socioeconómico bajo.

La ingesta de alimentos que contienen fructosa en forma natural (frutas y miel) en una dieta saludable, aportan aproximadamente un 5% de las calorías totales en relación a 2.000 kcal/día promedio; en contraste con una dieta occidental caracterizada por alto aporte de energía y alimentos procesados como néctares, bebidas endulzadas y snacks, los cuales aportan altas dosis de fructosa principalmente en forma de HFCS. En consecuencia, actualmente estamos expuestos a altas ingestas de fructosa a través de alimentos procesados con fructosa agregada, siendo el principal contribu-

yente las BEAs. Al parecer, el impacto de la ingesta calórica, no se relacionaría a los efectos generados por la fructosa en sí, más bien es el exceso de carga que sobrepasa el umbral de tolerancia fisiológica.

Es importante mencionar que el consumo de alimentos que contienen fructosa de forma natural, como frutas, verduras y miel, tienen una baja ingesta en la población general, a pesar de promover su consumo a nivel de salud pública por ser un factor protector en el desarrollo de obesidad y enfermedades cardiovasculares<sup>6,29</sup>. Por este motivo, estos alimentos no son la causa principal de un consumo excesivo de fructosa.

Las consecuencias de la alta ingesta de fructosa se han asociado a la aparición de síntomas gastrointestinales en relación a una alteración de su capacidad de absorción. Al parecer, existe una respuesta dosis dependiente entre la fructosa y síntomas gastrointestinales, que podría generar a largo plazo una adaptación intestinal a la fructosa dietaria, como se ha visto en modelos animales<sup>74</sup>. Hasta el momento, no se conoce la capacidad de absorción normal para la fructosa en sujetos sanos, lo cual limita el uso de la metodología del THE como método de diagnóstico para la MAF. Sin embargo, no se debe desconocer que estamos frente a un problema real de sintomatología gastrointestinal frente a altas ingestas de fructosa en la población general. Al parecer, su tratamiento sería restringir la fructosa de la dieta, principalmente de alimentos procesados con fructosa agregada, debido a su alto aporte de este monosacárido.

El HGNA es la enfermedad crónica hepática más frecuente en adultos y niños. Ciertos azúcares en la dieta, y en particular la fructosa, contribuyen al desarrollo de alteraciones hepáticas, siendo esto proporcional a la cantidad y tiempo de exposición a la fructosa consumida demostrado en modelos animales. Sin embargo, sigue siendo controversial, si la ingesta de fructosa por sí sola puede causar HGNA o si solo contribuye cuando se consume en exceso al producir balance energético positivo y resistencia a la insulina<sup>75</sup>.

En Chile, la ley de etiquetado nutricional no obliga al productor a informar la cantidad de fructosa agregada, siendo incluido su aporte calórico a la clasificación en "azúcares añadidos", sin diferenciarla con la sacarosa utilizada en la industria alimentaria. No existe una metodología que permita determinar la cantidad de fructosa agregada o aquella incluida en su forma natural (ej. Néctar de frutas), por lo tanto, se dificulta la fiscalización de la adición de éste monosacárido.

Junto a lo anterior y debido a los cambios en los patrones de consumo alimentario, los organismos internacionales sugieren que los azúcares libres deben limitarse a menos del 10% del total de la energía diaria; dando preferencias a bebidas sin azúcar agregada y restringir los azúcares añadidos, azúcares de la miel, jarabes y jugos de fruta con azúcar agregada<sup>76-78</sup>.

Finalmente, es necesario reglamentar en base a la evidencia, la cantidad de fructosa agregada a los productos alimentarios procesados, de manera tal de evi-

tar la aparición de alteraciones hepáticas y gastrointestinales.

## Bibliografía

1. Douard V, Ferraris RP. Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: 227-37.
2. Bray GA. How bad is fructose? *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 895-6.
3. Gross LS, Li L, Ford ES, Liu S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 774-9.
4. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 5-56.
5. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 251-64.
6. Malik VS, Hu FB. Sweeteners and Risk of Obesity and Type 2 Diabetes: The Role of Sugar-Sweetened Beverages. *Curr Diab Rep* 2012 [Epub ahead of print].
7. Ferder L, Ferder MD, Inserra F. The role of high-fructose corn syrup in metabolic syndrome and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 105-12.
8. Putnam J, Allshouse J. Food consumption, prices and expenditures, 1970-1997. Economy Research Service USDA. Disponible en: [www.ers.usda.gov](http://www.ers.usda.gov) [Consultado el 5 de marzo 2013].
9. Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM. Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape J Med* 2008; 10: 160.
10. Bleich SN, Wang YC, Wang Y, Gortmaker SL. Increasing consumption of sugar-sweetened beverages among US adults: 1988-1994 to 1999-2004. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 372-81.
11. Duffey KJ, Huybrechts I, Mouratidou T, Libuda L, Kersting M, De Vriendt T et al. Beverage consumption among European adolescents in the HELENA study. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 244-52.
12. Barquera S, Campirano F, Bonvecchio A, Hernández-Barrera L, Rivera JA, Popkin BM. Caloric beverage consumption patterns in Mexican children. *Nutr J* 2010; 9: 47.
13. Asociación Nacional de Bebidas Refrescantes (ANBER). Resultados finales, Estadística total ventas año 2009-2011. Disponible en [www.anber.cl](http://www.anber.cl) [Consultado el 5 de marzo 2013].
14. Ministerio de Salud (MINSAL). Encuesta Nacional de Consumo Alimentario. 2010. Disponible en: [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl) [Consultado el 5 de mayo 2013].
15. Tappy L, Lê KA. Metabolic Effects of Fructose and the World-wide Increase in Obesity. *Physiol Rev* 2010; 90: 23-46.
16. Lustig RH. Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 1307-21.
17. Cui XL, Ananian C, Perez E, Strenger A, Beuve AV, Ferraris RP. Cyclic AMP stimulates fructose transport in neonatal rat small intestine. *J Nutr* 2004; 134: 1697-703.
18. Manolescu AR, Augustin R, Moley K, Cheeseman C. A highly conserved hydrophobic motif in the exofacial vestibule of fructose transporting SLC2A proteins acts as a critical determinant of their substrate selectivity. *Mol Membr Biol* 2007; 24: 455-63.
19. Hoekstra JH, van den Aker JH. Facilitating effect of amino acids on fructose and sorbitol absorption in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 118-24.
20. Fernández-Bañares F, Esteve M, Viver JM. Fructose-sorbitol malabsorption. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 368-74.
21. Zakim D. Influence of fructose of hepatic synthesis of lipids. *Prog Biochem Pharmacol* 1973; 8: 161-88.
22. Hudgins LC. Effect of high-carbohydrate feeding on triglyceride and saturated fatty acid synthesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 225: 178-83.



23. Nomura K, Yamanouchi T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem* 2012; 23: 203-8.
24. Rumessen JJ, Gudmand-Høyer E. Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. *Gut* 1986; 27: 1161-8.
25. Szilagy A, Malolepszy P, Yesovitch S, Vinokuroff C, Nathwani U, Cohen A, Xue X. Fructose malabsorption may be gender dependent and fails to show compensation by colonic adaptation. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2999-3004.
26. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, Shepherd SJ, Muir JG. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 349-63.
27. Yoshida M, McKeown NM, Rogers G, Meigs JB, Saltzman E, D'Agostino R et al. Surrogate markers of insulin resistance are associated with consumption of sugar sweetened drinks and fruit juice in middle and older aged adults. *J Nutr* 2007; 137: 2121-7.
28. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 1961-71.
29. Abdelmalek MF, Lazo M, Horská A, Bonekamp S, Lipkin EW, Balasubramanyam A et al. Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes. *Hepatology* 2012; 56: 952-60.
30. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1037-42.
31. Bouteldja N, Timson DJ. The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. *J Inheret Metab Dis* 2010; 33: 105-12.
32. Jones HF, Butler RN, Brooks DA. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: 202-6.
33. Frieling T, Kuhlbusch-Zicklam R, Kalde S, Heise J, Hülsdonk A, Kreysel C. Fructose Malabsorption: how much fructose can a healthy subject tolerate? *Digestion* 2011; 84: 269-72.
34. Gijsbers CF, Kneepkens CM, Büller HA. Lactose and fructose malabsorption in children with recurrent abdominal pain: results of double-blinded testing. *Acta Paediatr* 2012; 101: 411-5.
35. Simrén M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 2006; 55: 297-303.
36. Rumessen JJ, Gudmand-Høyer E. Malabsorption of fructose-sorbitol mixtures. Interactions causing abdominal distress. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 431-6.
37. Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Thamonsiri N, Wongarn R. Fructose malabsorption in Thai adult. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16: 209-12.
38. Rao SS, Attaluri A, Anderson L, Stumbo P. Ability of the normal human small intestine to absorb fructose: evaluation by breath testing. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 959-63.
39. Ravich WJ, Bayless TM, Thomas M. Fructose: incomplete intestinal absorption in humans. *Gastroenterology* 1983; 84: 26-9.
40. Barrett JS, Irving PM, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 165-74.
41. Kellett GL, Brot-Laroche E. Apical GLUT2: a major pathway of intestinal sugar absorption. *Diabetes* 2005; 54: 3056-62.
42. Drozdowski LA, Thomson AB. Intestinal sugar transport. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1657-70.
43. Fernández-Bañares F, Rosinach M, Esteve M, Forné M, Espinós JC, María Viver J. Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment. *Clin Nutr* 2006; 25: 824-31.
44. Fernández-Bañares F, Esteve-Pardo M, de Leon R, Humbert P, Cabré E, Llovet JM et al. Sugar malabsorption in functional bowel disease: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2044-50.
45. Videla LA, Rodrigo R, Araya J, Poniachik J. Insulin resistance and oxidative stress interdependency in non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Mol Med* 2006; 12: 555-8.
46. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1388-93.
47. Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 863-9.
48. Roberts EA. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 155-72.
49. Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J* 2006; 82: 315-22.
50. Marchesini G, Pagotto U, Bugianesi E, De Iasio R, Manini R, Vanni E et al. Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are related to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5674-9.
51. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-10.
52. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5.
53. Méndez-Sánchez N, Arrese M, Zamora-Valdés D, Uribe M. Treating nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2007; 27: 1157-65.
54. Anderson GH. Much ado about high-fructose corn syrup in beverages: the meat of the matter. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1577-8.
55. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes Rev* 2010; 11: 430-45.
56. Nomura K, Yamanouchi T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem* 2012; 23: 203-8.
57. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009; 119: 1322-34.
58. Kavanagh K, Wylie AT, Tucker KL, Hamp TJ, Gharaibeh RZ, Fodor AA et al. Dietary fructose induces endotoxemia and hepatic injury in calorically controlled primates. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 349-57.
59. Kawasaki T, Kiso S, Doi Y, Yoshida Y, Kamada Y, Saeki A et al. Effects of growth factors on the growth and differentiation of mouse fetal liver epithelial cells in primary cultures. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 857-64.
60. Sánchez-Lozada LG, Mu W, Roncal C, Sautin YY, Abdelmalek M, Reungjui S, et al. Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *Eur J Nutr* 2010; 49: 1-9.
61. Nagai Y, Nishio Y, Nakamura T, Maegawa H, Kikkawa R, Kashiwagi A. Amelioration of high fructose-induced metabolic derangements by activation of PPAR. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E1180-90.
62. Roglans N, Vilà L, Farré M, Alegret M, Sánchez RM, Vázquez-Carrera M et al. Impairment of Hepatic Stat-3 Activation and Reduction of PPAR Activity in Fructose-Fed Rats. *Hepatology* 2007; 45: 778-88.
63. Ackerman Z, Oron-Herman M, Grozovski M, Rosenthal T, Pappo O, Link G et al. Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension* 2005; 45: 1012-8.
64. Armutcu F, Coskun O, Gürel A, Kanter M, Can M, Ucar F et al. Thymosin alpha 1 attenuates lipid peroxidation and improves fructose-induced steatohepatitis in rats. *Clin Biochem* 2005; 38: 540-7.
65. Kawasaki T, Igarashi K, Koeda T, Sugimoto K, Nakagawa K, Hayashi S, et al. Rats Fed Fructose-Enriched Diets Have Characteristics of Nonalcoholic Hepatic Steatosis. *J Nutr* 2009; 139: 2067-71.
66. Castro GS, Cardoso JF, Vannucchi H, Zucoloto S, Jordão AA. Fructose and NAFLD: metabolic implications and models of induction in rats. *Acta Cir Bras* 2011; 26 (Suppl. 2): 45-50.
67. Tsai J, Zhang R, Qiu W, Su Q, Naples M, Adeli K. Inflammatory NF- $\kappa$ B activation promotes hepatic apolipoprotein B100 secretion: evidence for a link between hepatic inflammation



- and lipoprotein production. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G1287-98.
68. Fujita K, Nozaki Y, Wada K, Yoneda M, Fujimoto Y, Fujitake M et al. Dysfunctional very-low-density lipoprotein synthesis and release is a key factor in nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. *Hepatology* 2009; 50: 772-80.
  69. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair KS. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002; 35: 898-904.
  70. Pollock NK, Bundy V, Kanto W, Davis CL, Bernard PJ, Zhu H et al. Greater Fructose Consumption Is Associated with Cardiometabolic Risk Markers and Visceral Adiposity in Adolescents. *J Nutr* 2012; 142: 251-7.
  71. Stanhope KL, Bremer AA, Medici V, Nakajima K, Ito Y, Nakano T et al. Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1596-605.
  72. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 48: 993-9.
  73. Marriott BP, Cole N, Lee E. National estimates of dietary fructose intake increased from 1977 to 2004 in the United States. *J Nutr* 2009; 139: 1228S-1235S.
  74. Gouyon F, Caillaud L, Carriere V, Klein C, Dalet V, Citadelle D et al. Simple-sugar meals target GLUT2 at enterocyte apical membranes to improve sugar absorption: a study in GLUT2-null mice. *J Physiol* 2003; 1; 552: 823-32.
  75. Vos MB, Lavine JE. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 57: 2525-31.
  76. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard BV, Lefevre M, Lustig RH et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009; 120: 1011-20.
  77. United State Department of Agriculture (USDA). Dietary Guidelines 2010. Disponible en: [www.cnpp.usda.gov](http://www.cnpp.usda.gov)
  78. Ministerio de Salud (MINSAL). Guías alimentarias 2013. Disponible en: [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl) [Consultado el 21 de noviembre 2013].