Actualización en Nutrición Vol. 25 Nº 2 Abril-Junio de 2024: 103-110 ISSN 1667-8052 (impresa) ISSN 2250-7183 (en línea)

https://doi.org/10.48061/SAN.2024.25.2.96

EFECTOS DE DIETAS RICAS EN FRUCTOSA AÑADIDA EN LA PATOGÉNESIS DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

EFFECTS OF DIETS RICH IN ADDED FRUCTOSE ON THE PATHOGENESIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Daniel Pacheco Bravo[1,2]

[1] Universidad de Concepción, Chile. Departamento de Nutrición y Dietética. Facultad de Farmacia
[2] Universidad Santo Tomás, Chile. Escuela de Nutrición. Facultad de Salud

Correspondencia: Daniel Pacheco Bravo
E-mail: danielpacheco@udec.cl
Presentado: 06/02/24. Aceptado: 29/04/24

RESUMEN

Introducción: El hígado graso no alcohólico se enmarca en un grupo de patologías de etiología multifactorial, en el que la alimentación tendría un papel protagónico. En este sentido, el consumo de dietas ricas en fructosa, en especial a partir de fructosa añadida o jarabe de maíz alto en fructosa, ha sido motivo de investigación por su probable rol en la patogénesis de esta enfermedad.

Metodología: Se realizó una búsqueda de artículos en relación con los efectos de las dietas ricas en fructosa sobre parámetros que podrían afectar la esteatosis hepática con el objetivo de organizar las principales evidencias al respecto.

Resultados: Los estudios analizados tienden a evidenciar asociaciones positivas entre estas dietas y un mayor riesgo de desarrollar disbiosis intestinal, pérdida de integridad de la barrera intestinal y esteatosis hepática.

Conclusiones: Los antecedentes recopilados en la presente revisión muestran evidencia de que este tipo de dietas favorecerían una serie de eventos que pueden conducir al hígado graso no alcohólico; por lo tanto, procurar un consumo adecuado de este monosacárido representaría una interesante alternativa de prevención para esta patología.

Palabras clave: fructosa; jarabe de maíz alto en fructosa; disbiosis; hígado graso no alcohólico.

ABSTRACT

Introduction: The non-alcoholic fatty liver disease falls within the group of multifactorial etiology pathologies in which food would play an important role. It is in this regard that the consumption of diets rich in fructose, especially from added fructose or corn syrup in fructose, has been a subject of investigation due to its likely roll in the pathogenesis of this disease.

Methodology: A research for articles was performed about the effects of very rich fructose diets on parameters who could affect the liver steatosis in order to organize the main evidences.

Results: The studies analized tend to report positive association between this diets and a higher risk of intestinal dysbiosis, intestinal barrier loss and partially with increased hepatic steatosis.

Conclusions: The records compiled in the present review show evidence that this type of diets promote a serie of events that could result in non-alcoholic fatty liver disease so try a adequate consumption of this monosaccharides it would represent an interesting alternative to prevent this pathology.

Keywords: Fructose; high fructose corn syrup; dysbiosis; nonalcoholic fatty liver disease.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

INTRODUCCIÓN

La obesidad, enfermedad crónica no transmisible, y sus comorbilidades son una epidemia de salud pública, estimándose que 1 de cada 3 adultos presenta algún tipo de malnutrición por exceso[1]. Sumado a lo anterior, la obesidad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de otras patologías que se engloban dentro del concepto de Síndrome Metabólico (SM) y que se asocian de forma especial con una mayor incidencia de Hígado Graso no Alcohólico (HGNA)[2].
El HGNA, también denominado recientemente "enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica" (MASLD)[3], es considerado la manifestación hepática del SM y se diagnostica por el hallazgo de esteatosis en ausencia de causa alcohólica, cuando al menos el 5% de los hepatocitos contienen gotas lipídicas[4]. Se trataría de una patología subdiagnosticada, pero se estima que aproximadamente un 25% de los adultos a nivel mundial cumplen con los criterios diagnósticos de HGNA[5]. Se corrobora, además, que esta patología incrementa el riesgo de desarrollar diabetes, esteatohepatitis, fibrosis y hepatocarcinoma, y se sitúa como la tercera causa de trasplante hepático[6].
Por otra parte, la fructosa es un monosacárido de gran poder edulcorante y abundante en diversas fuentes alimentarias como la miel y diversas frutas, por lo que ocupa un lugar importante en la dieta humana[7]. En la década de 1960 se promovió el uso de jarabe de maíz alto en fructosa (JMAF), almíbar obtenido a partir de proceso térmicos y enzimáticos, como alternativa para disminuir el consumo de sacarosa, siendo incorporado en la producción de alimentos procesados por su poder edulcorante y su fácil manejo a nivel industrial por lo cual es utilizado masivamente por la industria alimentaria[8].
El objetivo de la presente revisión acotada es identificar e intentar explicar algunas de las principales evidencias científicas acerca de los posibles efectos de las dietas ricas en fructosa añadida sobre parámetros relacionados con el desarrollo del HGNA.

METODOLOGÍA

Para la recopilación de información, se recurrió a fuentes secundarias, en particular a la base de datos Pubmed. Allí, se realizó la búsqueda de artículos a través de sus motores de búsqueda y se emplearon las palabras clave: fructose, high fructose corn syrup y non alcoholic fatty liver disease.
Los criterios de selección para los artículos que fueron considerados en la presente revisión fueron los siguientes: ensayos experimentales en modelos murinos o ensayos clínicos originales en seres humanos llevados a cabo desde el año 2013, y que evaluaran efectos de alguna dieta alta en fructosa sobre parámetros relacionados a la esteatosis hepática.
Para los efectos de la presente revisión, las dietas altas en fructosa correspondieron a, por lo menos, un 30% de fructosa en el agua a beber ad libitum en modelos murinos, mientras que en los estudios en seres humanos se registró desde un 25% del valor energético total de la dieta o bebidas con dosis de 33 gramos de fructosa por cada ingesta.
La figura 1 resume el proceso de búsqueda y selección de artículos de la presente revisión.

RESULTADOS

Dietas ricas en fructosa y disbiosis intestinal

Mantener una población estable de bacterias intestinales (microbiota) y de sus genes (microbioma) es relevante para preservar la salud9. Las especies bacterianas de la microbiota normal generan una relación simbiótica con el ser humano ya que se benefician de la oferta de nutrientes en nuestro tracto gastrointestinal y por otra parte son responsables de funciones claves para nuestra salud como la generación de vitaminas y ácidos grasos[9].
Los estudios revisados arrojan entre sus resultados que la exposición crónica a altas cantidades de fructosa dietaria induce mecanismos adaptativos y alteraciones genéticas en la microbiota[10]. Los análisis reportan relación entre el incremento de los géneros Proteobacteria y Betaprotebacteria inducido por una dieta rica en fructosa y la estimulación de la lipogénesis hepática[11]. La diversidad de bacterias intestinales disminuye drásticamente al seguir una dieta alta en fructosa por 4 semanas[12], al mostrar, además, un incremento significativo en el ratio Bacteroides/Prevotella. Otro ejemplo de la disbiosis que generaría este tipo de dietas ricas en fructosa es el incremento del ratio Firmicutes/Bacteroidetes relacionado con esteatosis hepática en niños[13].

Dietas ricas en fructosa e integridad de la barrera intestinal

El intestino desempeña funciones fundamentales para la vida como ser sitio para la absorción de la mayoría de los nutrientes y constituir una barrera que impide la traslocación de sustancias potencialmente nocivas. Esta barrera intestinal está constituida por una capa mucosa y por células epiteliales que conforman una barrera de uniones estrechas conformadas por proteínas, entre las cuales destacan las ocludinas y claudinas[14-16].
Con respecto a lo anterior, existen evidencias de que una alta ingesta de fructosa es asociada con una disminución en la expresión de estas proteínas de uniones estrechas y aumento de traslocación de endotoxinas[17]. En estas condiciones de pérdida de integridad de la barrera intestinal es que el lipopolisacárido (LPS), derivado de la membrana de algunas bacterias, logra migrar hacia el hígado para unirse a su receptor e inducir vías metabólicas proinflamatorias y lipogénicas[18].
En adolescentes se ha encontrado que tras una dieta en la cual se entregó bebidas ricas en fructosa (33 gramos) 3 veces al día durante 4 semanas se produjo una disminución en la expresión de ocludinas y claudinas, sumado a una elevación estadísticamente significativa de endotoxinas circulantes desde la segunda semana de intervención, situación que no se repitió cuando se aplicó el mismo protocolo, pero con bebidas ricas en glucosa[19]. Otro estudio en humanos mostró una disminución en niveles de endotoxinas circulantes en respuesta a una restricción en el consumo de fructosa durante un periodo de 6 meses[20].

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

Dietas ricas en fructosa y su relación con el hígado graso no alcohólico

La ingesta excesiva de fructosa podría ser uno de los catalizadores en el desarrollo del HGNA, siendo en particular el consumo de JMAF uno de los factores clave dentro de la "hipótesis de la fructosa", ya que un patrón de alto consumo dietario de este monosacárido favorecería su desarrollo[21,22]. Esta hipótesis propone que la ingesta excesiva de este monosacárido promueve la lipogénesis de novo por aumento en la disponibilidad de Acetil-CoA y Glicerol 3-fosfato[23], sobrepasando las capacidades oxidativas del hígado. Al saturar la vía glucolítica se favorece la acumulación de estos productos intermedios que pueden ser utilizados en la síntesis de triglicéridos.

Silbernagel y colaboradores realizaron un estudio de tipo prospectivo en un total de 20 voluntarios, a los que dividieron en grupos para ingerir 150 gramos de fructosa o de glucosa al día durante 4 semanas, evaluando contenido de grasa visceral, subcutánea y hepática por medio de resonancia magnética al inicio y final de la intervención. Si bien se observó incrementos de triglicéridos plasmáticos en el grupo que consumió fructosa, no se obtuvo diferencias significativas en la valoración de esteatosis hepática entre ambos grupos intervenidos[24]. Unos años después, el grupo de Schwarz[25] realizó una investigación en la que se evaluó lipogénesis de novo y esteatosis vía resonancia magnética en 18 varones sanos por periodos de 9 días, realizando un reemplazo del 25% de carbohidratos complejos de sus dietas normocalóricas por fructosa añadida. Los resultados de este estudio arrojaron que el consumo de un 25% del valor calórico total de la dieta a través de fructosa provoca un aumento significativo de la esteatosis hepática y de la lipogénesis de novo, en comparación con una dieta isocalórica pero pobre en fructosa (5% del VET) y rica en carbohidratos complejos.

Kovar y colaboradores[26] llevaron a cabo un estudio en población de adultos diagnosticados con HGNA que incluyó evaluaciones de los efectos agudos de dietas ricas en fructosa, cuyos resultados mostraron que la ingesta de fructosa por sí sola no incrementaba la esteatosis hepática.

Finalmente, en un reciente estudio, cuyo objetivo fue investigar los efectos de la restricción en la ingesta de fructosa sobre el contenido de grasa hepática en 37 adultos con sobrepeso, se obtuvo como uno de los resultados principales que tras 6 semanas de restricción en la ingesta de fructosa se provocaban descensos estadísticamente significativos en el contenido de grasa intrahepática versus un grupo control que recibió una dieta isocalórica estándar[27].

DISCUSIÓN

La selección de artículos aporta evidencias que confirman a la alimentación y, en particular, a la alta ingesta de fructosa, como factor clave en el perfil de la microbiota a lo largo del ciclo vital[9,10], y que un exceso de consumo de este monosacárido genera disbiosis[10-12]. En cuanto a cepas específicas, es destacable el aumento en el ratio Firmicutes: Bacteroidetes[13], lo cual sería de especial relevancia debido a que estos desbalances se han relacionado en otros estudios con ganancia excesiva de peso corporal y con esteatosis hepática[13,14]. Por ello, la disbiosis intestinal se podría mencionar como uno de los primeros daños derivados de la ingesta de altas dosis de fructosa y como uno de los pasos facilitadores para el desarrollo de HGNA.

Con respecto a los efectos de las dietas con alto contenido de fructosa sobre la integridad de la barrera intestinal, las evidencias revisadas coinciden en que este patrón alimentario disminuye la expresión de ocludinas y claudinas[16-18], proteínas claves para conformar el sello paracelular en la barrera epitelial, evento que generaría una pérdida de su capacidad para actuar como barrera física contra la migración de agentes potencialmente nocivos. Como resultado de lo anterior, parece una consecuencia lógica el aumento del lipopolisacárido (LPS) como marcador de endotoxemia portal registrado de manera aguda posprandial[19] y crónica[20] en protocolos experimentales consistentes en la administración de bebidas ricas en fructosa en adultos y adolescentes sanos o con HGNA. Es remarcable el hecho de que el aumento en la endotoxemia se obtuvo al utilizar dosis de 33 gramos de fructosa (dentro de los rangos considerados como tolerables para su correcta absorción intestinal) y no así cuando se utilizó la misma dosis de glucosa, situación que se podría explicar por su mayor tasa de absorción.

Entre las evidencias que analizaron una posible relación entre las dietas ricas en fructosa y el desarrollo de HGNA, los resultados si bien tienden a coincidir en una asociación positiva entre ellos, estos no siempre fueron concluyentes ni se restringieron a las dosis altas de fructosa de manera excluyente. En este sentido, resulta relevante destacar las evidencias en seres humanos, entre quienes tanto en un protocolo en que se administró 150 gramos diarios de fructosa durante 4 semanas[24] como en el que se trabajó con un 25% del valor energético total de la dieta correspondiente a fructosa25 se obtuvieron incrementos significativos en esteatosis hepática, resultado interesante al ser intervenciones dietarias planteadas tanto a mediano como a largo plazo. Más aún, si bien según el estudio de Kovar y su equipo[26] se podría concluir que el efecto positivo en la esteatosis hepática estaría relacionado mayormente con la ingesta de altas dosis de grasa, el papel de la fructosa no se debería descartar ya que la infiltración de grasa se acentúa al sumar fructosa a la dieta rica en grasa lo que se puede explicar por la facilidad de este monosacárido para ser absorbido y estimular lipogénesis de novo.

Por consiguiente, las evidencias disponibles permiten inferir que la ingesta de fructosa por sí sola no necesariamente sería suficiente para incrementar la esteatosis hepática, lo que se podría explicar como una necesidad primaria de inducir un marcado balance energético positivo para lograr activar las vías lipogénicas. Por último, al aplicarse la metodología de restricción de fructosa[27] es importante considerar la posibilidad de que algún otro nutriente fuera afectado en el protocolo utilizado, lo cual podría llegar a tener alguna incidencia positiva o negativa en los resultados obtenidos y que no fueran necesariamente atribuibles a la restricción del monosacárido. Además de lo anterior, siempre será relevante considerar el porcentaje de adecuación de las dietas ya que como hemos mencionado anteriormente tanto el exceso como la insuficiencia energética podrían tener efectos metabólicos con respecto a la utilización de los nutrientes.

En cuanto a las limitaciones del presente trabajo, destaca la poca uniformidad encontrada dentro de las metodologías para construir modelos de ingestas ricas en fructosa, con cifras de este monosacárido que varían tanto en su valor total como en su expresión relativa dentro del total de la dieta, lo cual disminuye la posibilidad de extrapolar conclusiones hacia la realidad del consumo de este monosacárido en la población, y su papel específico dentro de la etiología del HGNA. Sumado a lo anterior,

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

esta revisión narrativa solamente incluyó ensayos clínicos y experimentales dentro de un margen estrecho de tiempo, utilizando criterios de inclusión acotados, lo que podría ser considerado un sesgo relevante a tener en consideración.

CONCLUSIONES

Los estudios revisados coinciden en que el exceso de ingesta de fructosa sería, al menos, un factor a considerar para el desarrollo de disbiosis intestinal, pérdida de integridad del epitelio intestinal e HGNA. Esta serie de eventos permitirían postular a modo de síntesis que las alteraciones en la composición de la microbiota favorecerían la pérdida de uniones estrechas intestinales facilitando, entonces, la endotoxemia portal y el alto influjo de fructosa, lo cual acabaría aumentando considerablemente la lipogénesis de novo a nivel hepático (figura 2).
La relevancia de los temas planteados en la presente revisión excede las posibles consecuencias a nivel hepático, ya que no debemos olvidar que el HGNA es asociado fuertemente con las alteraciones comprendidas dentro del SM. por ello, parece razonable procurar reforzar las regulaciones en políticas de salud pública alimentaria y, en especial, educar a la población en un consumo adecuado y prudente de las fuentes de fructosa añadida disponibles, en el contexto de una dieta variada y saludable que se enmarque dentro de un estilo de vida protector de la salud.

Financiamiento
La presente revisión no recibió financiamiento.

Agradecimientos
A la académica PhD. Mafalda Maldonado Villagrán, Departamento de Fisiología, Universidad de Concepción, Chile.

Conflictos de interés
El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. . Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. (2014) 384:766–81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
2. Malnick SD, Knobler H. The medical complications of obesity. QJM. 2006 Sep;99(9):565-79. doi: 10.1093/qjmed/hcl085. Epub 2006 Aug 17. PMID: 16916862.
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, y cols. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 24 Jun 2023 24. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520. PMID: 37363821.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology. 2012 Jun;55(6):2005-23. doi: 10.1002/hep.25762. PMID: 22488764.
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016 Jul;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26707365.
6. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. Hepatology. 2014 Jun;59(6):2188-95. doi: 10.1002/hep.26986. Epub 2014 Apr 25. PMID: 24375711.
7. Lambertz J, Weiskirchen S, Landert S, Weiskirchen R. Fructose: A Dietary Sugar in Crosstalk with Microbiota Contributing to the Development and Progression of Non-Alcoholic Liver Disease. Front Immunol. 2017 Sep 19;8:1159. doi: 10.3389/fimmu.2017.01159. PMID: 28970836; PMCID: PMC5609573.
8. Yerlikaya A, Dagel T, King C, Kuwabara M, Lanaspa MA, Andres-Hernando A, Covic A, Manitius J, Sag AA, Kanbay M. Dietary and commercialized fructose: Sweet or sour? Int Urol Nephrol. 2017 Sep;49(9):1611-1620. doi: 10.1007/s11255-017-1544-8. Epub 2017 Feb 16. Erratum in: Int Urol Nephrol. 2017 Apr 5; PMID: 28210913.
9. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol. 2015 Aug 7;21(29):8787-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787. PMID: 26269668; PMCID: PMC4528021.
10. Di Luccia B, Crescenzo R, Mazzoli A, Cigliano L, Venditti P, Walser JC, Widmer A, Baccigalupi L, Ricca E, Iossa S. Rescue of Fructose-Induced Metabolic Syndrome by Antibiotics or Faecal Transplantation in a Rat Model of Obesity. PLoS One. 2015 Aug 5;10(8):e0134893. doi: 10.1371/journal.pone.0134893. PMID: 26244577; PMCID: PMC4526532.
11. Sen T, Cawthon CR, Ihde BT, Hajnal A, DiLorenzo PM, de La Serre CB, Czaja K. Diet-driven microbiota dysbiosis is associated with vagal remodeling and obesity. Physiol Behav. 2017 May 1;173:305-317. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.02.027. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28249783; PMCID: PMC5428886.
12. Jegatheesan P, Beutheu S, Ventura G, Sarfati G, Nubret E, Kapel N, Waligora-Dupriet AJ, Bergheim I, Cynober L, De-Bandt JP. Effect of specific amino acids on hepatic lipid metabolism in fructose-induced non-alcoholic fatty liver disease. Clin Nutr. 2016 Feb;35(1):175-182. doi: 10.1016/j.clnu.2015.01.021. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25736031.
13. Jegatheesan P, Beutheu S, Freese K, Waligora-Dupriet AJ, Nubret E, Butel MJ, Bergheim I, De Bandt JP. Preventive effects of citrulline on Western diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats. Br J Nutr. 2016 Jul;116(2):191-203. doi: 10.1017/S0007114516001793. Epub 2016 May 20. PMID: 27197843.

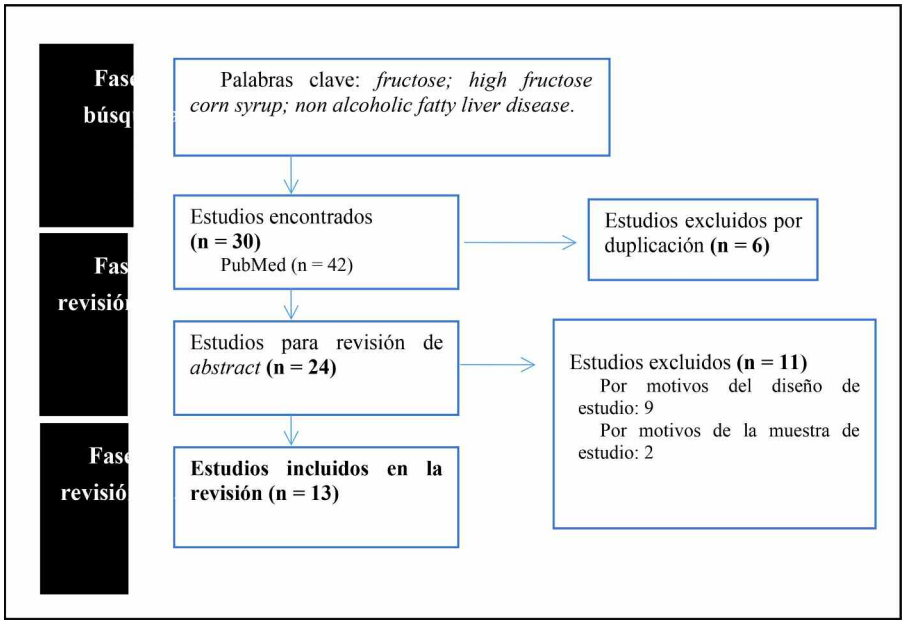
Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

14. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. Cell Mol Life Sci. 2013 Feb;70(4):631-59. doi: 10.1007/s00018-012-1070-x. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22782113.
15. Mrsny RJ, Brown GT, Gerner-Smidt K, Buret AG, Meddings JB, Quan C, Koval M, Nusrat A. A key claudin extracellular loop domain is critical for epithelial barrier integrity. Am J Pathol. 2008 Apr;172(4):905-15. doi: 10.2353/ajpath.2008.070698. Epub 2008 Mar 18. PMID: 18349130; PMCID: PMC2276422.
16. Günzel D, Yu AS. Claudins and the modulation of tight junction permeability. Physiol Rev. 2013 Apr;93(2):525-69. doi: 10.1152/physrev.00019.2012. PMID: 23589827; PMCID: PMC3768107.
17. Guerville M, Boudry G. Gastrointestinal and hepatic mechanisms limiting entry and dissemination of lipopolysaccharide into the systemic circulation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2016 Jul 1;311(1):G1-G15. doi: 10.1152/ajpgi.00098.2016. Epub 2016 May 5. PMID: 27151941.
18. Volynets V, Louis S, Pretz D, Lang L, Ostaff MJ, Wehkamp J, Bischoff SC. Intestinal Barrier Function and the Gut Microbiome Are Differentially Affected in Mice Fed a Western-Style Diet or Drinking Water Supplemented with Fructose. J Nutr. 2017 May;147(5):770-780. doi: 10.3945/jn.116.242859. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28356436.
19. Jin R, Willment A, Patel SS, Sun X, Song M, Mannery YO, Kosters A, McClain CJ, Vos MB. Fructose induced endotoxemia in pediatric nonalcoholic Fatty liver disease. Int J Hepatol. 2014;2014:560620. doi: 10.1155/2014/560620. Epub 2014 Sep 28. PMID: 25328713; PMCID: PMC4195259.
20. Volynets V, Machann J, Küper MA, Maier IB, Spruss A, Königsrainer A, Bischoff SC, Bergheim I. A moderate weight reduction through dietary intervention decreases hepatic fat content in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a pilot study. Eur J Nutr. 2013 Mar;52(2):527-35. doi: 10.1007/s00394-012-0355-z. Epub 2012 Apr 28. PMID: 22543623.
21. van Buul VJ, Tappy L, Brouns FJ. Misconceptions about fructose-containing sugars and their role in the obesity epidemic. Nutr Res Rev. 2014 Jun;27(1):119-30. doi: 10.1017/S0954422414000067. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24666553; PMCID: PMC4078442.
22. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. Am J Clin Nutr. 2004 Apr;79(4):537-43. doi: 10.1093/ajcn/79.4.537. Erratum in: Am J Clin Nutr. 2004 Oct;80(4):1090. PMID: 15051594.
23. Spruss A, Bergheim I. Dietary fructose and intestinal barrier: potential risk factor in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. J Nutr Biochem. 2009 Sep;20(9):657-62. doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.05.006. PMID: 19679262.
24. Silbernagel G, Machann J, Unmuth S, Schick F, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Effects of 4-week very-high-fructose/glucose diets on insulin sensitivity, visceral fat and intrahepatic lipids: an exploratory trial. Br J Nutr. 2011 Jul;106(1):79-86. doi: 10.1017/S000711451000574X. Epub 2011 Mar 14. PMID: 21396140.
25. Schwarz JM, Noworolski SM, Wen MJ, Dyachenko A, Prior JL, Weinberg ME, Herraiz LA, Tai VW, Bergeron N, Bersot TP, Rao MN, Schambelan M, Mulligan K. Effect of a High-Fructose Weight-Maintaining Diet on Lipogenesis and Liver Fat. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jun;100(6):2434-42. doi: 10.1210/jc.2014-3678. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25825943; PMCID: PMC4454806.
26. Kovar J, Dusilova T, Sedivy P, Bruha R, Gottfriedova H, Pavlikova P, Pitha J, Smid V, Drobny M, Dezortova M, Hajek M. Acute responses of hepatic fat content to consuming fat, glucose and fructose alone and in combination in non-obese non-diabetic individuals with non-alcoholic fatty liver disease. J Physiol Pharmacol. 2021 Feb;72(1). doi: 10.26402/jpp.2021.1.05. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34099584.
27. Simons N, Veeraiah P, Simons PIHG, Schaper NC, Kooi ME, Schrauwen-Hinderling VB, Feskens EJM, van der Ploeg EMCL, Van den Eynde MDG, Schalkwijk CG, Stehouwer CDA, Brouwers MCGJ. Effects of fructose restriction on liver steatosis (FRUITLESS); a double-blind randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2021 Feb 2;113(2):391-400. doi: 10.1093/ajcn/nqaa332. PMID: 33381794; PMCID: PMC7851818.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

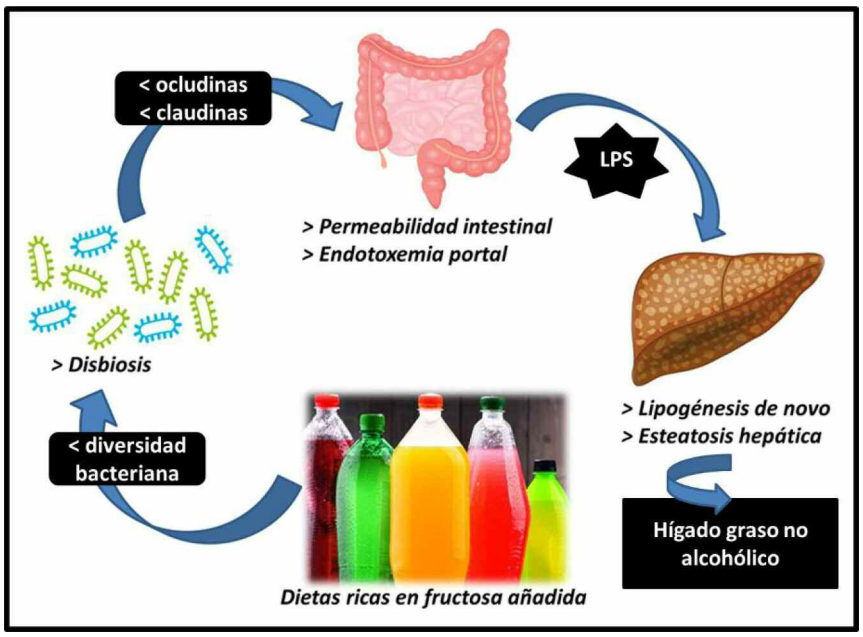
TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Resumen del procedimiento para la selección final de los artículos



Fuente: Elaboración propia

Figura 2. Resumen de la propuesta de historia natural del HGNA a partir de dietas ricas en fructosa añadida. Las dietas altas en fructosa añadida promoverían alteraciones como la disbiosis de la microbiota y pérdida de proteínas de uniones estrechas favoreciendo la permeabilidad intestinal y endotoxemia portal lo cual puede acabar induciendo la expresión de genes lipogénicos que aumentan la esteatosis hepática



Fuente: Elaboración propia

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

Tabla 1. Resumen de las principales evidencias seleccionadas para la presente revisión

Artículo[Referencia]	Intervención principal	Muestra intervenida	Resultados destacados
Di Luccia B, *et al.*[10]	Dieta rica en fructosa o dieta estándar durante 8 semanas.	Ratas	Disibiosis con aumento de *Coprococcus* y *Ruminococcus* en grupo con dieta rica en fructosa.
Sen T, *et al.*[11]	Dietas ricas/bajas en fructosa y/o ricas/bajas en grasa por 4 semanas.	Ratas	Disbiosis con menor diversidad de bacterias en los grupos de dietas altas en fructosa.
Jegatheesan P, *et al*.[12]	Dieta rica en fructosa (60% de la energía total) o dieta estándar por 4 semanas	Ratas	Disbiosis con menor *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Aumento de endotoxemia portal.
Jegatheesan P, *et al.*[13]	Dieta rica en fructosa, rica en grasa o estándar por 8 semanas.	Ratas	Disbiosis y menor expresión de proteína Claudina-1 en grupo con dieta rica en fructosa.
Volynets V, *et al.*[18]	Dieta alta en fructosa y grasa o dieta estándar + agua con fructosa por 12 semanas	Ratones	Disbiosis, mayor endotoxemia y mayor permeabilidad intestinal en grupos con dieta y agua rica en fructosa.
Jin R, *et al.*[19]	Ingesta de bebidas ricas en fructosa o ricas en glucosa.	Seres humanos	Disminución de proteínas de barrera intestinal y aumento de endotoxemia en el grupo que ingirió la bebida rica en fructosa.
Volynets V, *et al.*[20]	Dietas restringidas en su contenido de fructosa por 6 meses	Seres humanos	Menor contenido de lípidos intra-hepáticos. Sin cambios en parámetros de permeabilidad intestinal.
Silbernagel G, *et al*.[24]	Dietas estándar suplementadas con 150 gramos de fructosa o de glucosa por 4 semanas.	Seres humanos	Sin diferencias significativas en esteatosis hepática.
Schwarz JM, *et al.*[25]	Dieta rica en fructosa o dieta rica en carbohidratos complejos.	Seres humanos	Aumento significativo en marcadores de lipogénesis de novo en grupo rico en fructosa.
Kovar J, *et al.*[26]	Ingestas agudas de altas dosis de fructosa, glucosa o grasa.	Seres humanos	Ingesta rica en fructosa aumenta marcadores agudos de esteatosis hepática
Simons N, *et al.*[27]	Dietas restringidas en fructosa durante 6 semanas.	Seres humanos	Descenso significativo en el contenido de lípidos intrahepáticos.

Fuente: Elaboración propia

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.