

DULCE VENENO

Contribución de la fructosa a los niveles plasmáticos del ácido úrico y su importancia para el desarrollo del síndrome metabólico

Johann Radax*

* Profesor Facultad de Medicina Universidad del Azuay

Correspondencia:

Profesor de Medicina Comunitaria. Facultad de Medicina de la Universidad del Azuay. Cuenca-Ecuador; Teléfono (7) 4075189; Correo electrónico: jradax@uazuay.edu.ec

Código postal: EC 010107,

Telef: (593) 999745255

Fecha de recepción:

10-09-2016

Fecha de aceptación:

10-10-2016

Fecha de publicación:

20-12-2016

Membrete bibliográfico:

Radax J. Dulce veneno. Contribución de la fructosa a los niveles plasmáticos del ácido úrico y su importancia para el desarrollo del síndrome metabólico. Cuenca-Ecuador. 2016. Rev Médica Ateneo 2016; 18 (2): 61-72

Artículo original acceso

abierto:

2016 Radax J; Lic Rev Med Ateneo

Resumen

La presente revisión literaria analiza aspectos parciales del impacto del consumo excesivo de fructosa sobre el metabolismo humano. Define la vía de la fructosa hacia el ácido úrico por medio del agotamiento del fosfato hepático y la conversión de adenosina monofosfato en inosina monofosfato y más allá vía la xantina al producto final. Describe la paradoja (anti-)oxidativa del ácido úrico y esclarece sus posibles contribuciones para el desarrollo del síndrome metabólico y sus manifestaciones, como la hipertensión por interferencia con la sintasa de óxido nítrico y la degradación directa del mismo, la estimulación directa del músculo liso vascular de los vasos aferentes renales; el desarrollo de la gota y de cálculos renales y, finalmente, la resistencia a la insulina. Concluye que ya es hora de reducir los azúcares agregados en nuestra dieta y reforzar nuestro conocimiento de la nutrición como médicos. Asimismo exhorta a la academia a que dedique más tiempo a la enseñanza de métodos de tratamiento no farmacológico.

Palabras clave: Fructosa, ácido úrico, síndrome metabólico, diabetes tipo 2

ABSTRACT

The present literature review analyzes partial aspects of the impact of excessive fructose consumption on the human metabolism. It defines the fructose pathway towards uric acid through the depletion of hepatic phosphate and the conversion of adenosine monophosphate into inosine monophosphate and further on over xanthine to the final product. It describes the uric acid (anti-)oxidative paradox and clarifies its possible contributions to the development of metabolic syndrome and its manifestations, such as hypertension due to interference with nitric oxide synthase and direct nitric oxide degradation, direct stimulation of the vascular smooth muscle of the renal afferent vessels; the development of gout and kidney stones and, finally, insulin resistance. It concludes that it is time to reduce added sugars in our diet and strengthen our knowledge of nutrition as doctors. It also calls on the academy to devote more time to the teaching of non-pharmacological treatment methods.

Key words: Fructose, uric acid, metabolic syndrome, type 2 diabetes

1. Introducción

En los últimos años fue publicado un sinnúmero de artículos sobre el pa-

pel central de la fructosa en la patogénesis del síndrome metabólico. Se define una imagen cada vez más clara de la fructosa como causante principal de los trastornos metabólicos a múltiples niveles, dejando la impresión del Kraken de las sagas nórdicas que, acechando en el fondo del mar, extendía sus tentáculos en todas las direcciones para atrapar los barcos de los vikingos desprevenidos y traerles la muerte y la pérdida. [1]

Es difícil, si no imposible, encontrar las estadísticas pertinentes en nuestro país, así que me acojo en lo publicado en otros países.

Previamente al año 1900, los norteamericanos solían consumir alrededor de 15 g de fructosa por día [= 30 g de azúcar o 7-8 cucharaditas], lo que equivalía al 4% de su consumo total de calorías (refiriéndose a la fructosa). Poco antes de la Segunda Guerra Mundial, este consumo había subido a 24 g por día (= 48 g de azúcar o 12 cucharaditas), y en 1977, a 37 g por día (= 74 g de azúcar o 18-19 cucharaditas), lo que correspondía al 7% de las calorías totales, y finalmente en 1994 alcanzó 55 g diarios (= 110 g de azúcar o 27-28 cucharaditas), correspondientes al 10% del consumo calórico total. [2]

Una de las causas principales de este incremento en la segunda mitad del siglo XX fue la introducción del jarabe de maíz, alto en fructosa (high fructose corn syrup; HFCS) en el año 1967. Contiene hasta el 55% de fructosa. El HFCS es líquido, puede ser más dulce que la sacarosa (lo que depende del porcentaje de la fructosa contenida) y es más barato que la sacarosa, aportando innegables ventajas a la industria alimenticia. Además, entre los años 1977 y 1997 el consumo de bebidas comerciales azucaradas ha aumentado un 61% en los Estados Unidos, aportando más calorías a la dieta, con las consecuencias conocidas. [3]

Datos recientes (1999-2008), sin embargo, demuestran que el consumo de azúcares añadidos en los EEUU ha disminuido de 100 g por día a 77 g por día. [4] Pero con estos valores todavía se supera la recomendación de 9 cucharaditas (= 36 g; en el caso de los hombres) o seis cucharaditas (= 24 g; en el caso de las mujeres) de azúcar añadido por día. [5]

La curva del incremento en el consumo de azúcar, es decir, de fructosa, traza otra curva paralela del aumento de enfermedades metabólicas, como el síndrome metabólico, el hígado graso, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. [6]

Esta revisión se restringirá a un solo aspecto de la investigación: la contribución de la fructosa a los niveles plasmáticos del ácido úrico y su importancia para el desarrollo del síndrome metabólico (coloreado de azul en la figura 1).

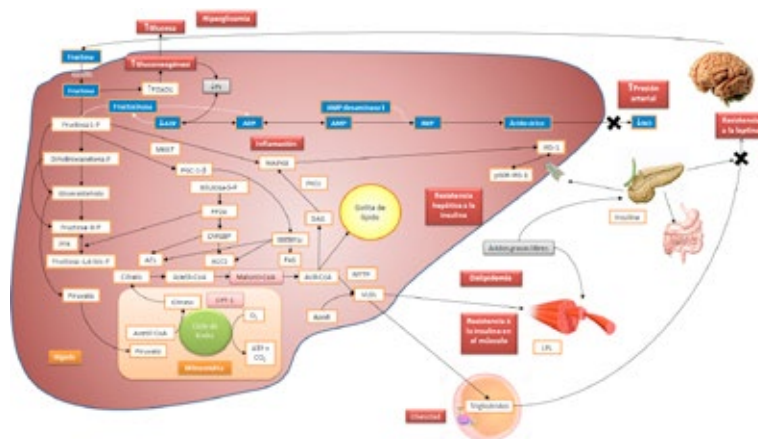


Figura 1: Bosquejo del metabolismo de la fructosa

2. Ficha de la fructosa

La fructosa (levulosa; $C_{6H_{12}O_6}$) es una hexosa reductora y una cetosa. Comparte su fórmula empírica con las aldosas glucosa y galactosa, pero se distingue por sus propiedades químicas. Uniendo la fructosa con la glucosa, se produce sacarosa y se pierde el carácter reductor. [7]

La fructosa prácticamente no existe en forma pura en la naturaleza. [8] Tampoco existe reacción bioquímica alguna que requiera de la fructosa. El único lugar en el cuerpo donde la fructosa tiene importancia fisiológica, es en el semen como “combustible” para los espermatozoides los que así no necesitan competir con las bacterias por la glucosa que éstas prefieren. En este caso, la fructosa es producido de novo, en las vesículas seminales, a partir de la glucosa mediante la vía aldosa reductasa / sorbitol y no proviene de la dieta. La fructosa es, por lo tanto, un nutriente vestigial que se remonta a la diferenciación entre las plantas y los animales. [9, 10, 11]

En cuanto al dulzor, la sacarosa y la fructosa son los azúcares más dulces. [12] Asignando un valor de referencia de 1 al dulzor de la sacarosa, se estiman los siguientes valores de cotejo: Fructosa = 1,2; glucosa = 0,8; galactosa = 0,3; miel = 1. [13]

La fructosa es un agente de glicación significativamente más potente que la glucosa, de hecho, es siete veces más rápida en la iniciación de la reacción Maillard. [14, 15]

2.1. Fructanos

No toda la fructosa en los alimentos consta en forma de sacarosa. Los fructanos son oligo- y polisacáridos de origen natural que se componen en primer lugar de fructosa (y como máximo una unidad de glucosa). Sirven en primer lugar como fibras dietéticas. [7, 16]

En contraste con la fructosa, los fructanos ejercen un efecto preponderantemente positivo en la salud. No son absorbidos en el intestino delgado, inducen la sensación de saciedad y contrarrestan la lipogénesis hepática. Es probable que estimulen selectivamente las bacterias beneficiosas en el intestino grueso (por ejemplo, lactobacilos y bifidobacterias), disminuyan la glicemia postprandial, mejoren la resorción de minerales, reduzcan los niveles plasmáticos de triacilgliceroles, disminuyan el pH colónico e incrementen la producción de ácidos grasos de cadena corto, entre otros mecanismos, convirtiéndolos en probióticos por excelencia. Probablemente estimulan vías de señalización que conduzcan a efectos de inmunoestimulación. [7]

3. Primeros pasos en el hígado

La fructosa dispone de su transportador exclusivo: GLUT5. Muchas células expresan esta proteína transmembrana, pero sólo el hígado la expresa de tal forma que le permite metabolizar la fructosa. [2] Para su procesamiento intrahepático, la fructosa es sometida a la fosforilación usando ATP. El agotamiento de fosfato resultante limita la regeneración de ATP desde el ADP que, a su vez, sirve de sustrato para otra vía metabólica que conduce al ácido úrico. [17] A partir de su absorción, la fructosa es metabolizada de dos formas principales: hacia el piruvato que, a continuación, es introducido, en forma de acetil-coenzima A, en el ciclo de Krebs en la mitocondria; y la otra que transforma el exceso de fructosa por la acción de la cetohecoxinasa y la aldolasa B en ácidos grasos e inicia el proceso de la lipogénesis de

novo. [18]

3.1. La enzima carroñera AMP desaminasa 1

La reacción de la cetohecoxinasa acaba con el ATP rápidamente. En consecuencia se reducen los niveles de fosfato dentro del hepatocito. Mediante hidrólisis se forman ADP y AMP y estos activan la AMP desaminasa 1, una enzima carroñera que da un primer paso hacia el ácido úrico. Estudios en humanos y en animales han demostrado que los niveles de ácido úrico aumentan rápidamente después de la ingesta de fructosa. [19, 20] Es interesante observar que la metformina inhibe este paso. [21] Finalmente, la AMP desaminasa escinde NH_3 y cataliza de esta manera la producción de inosina monofosfato.

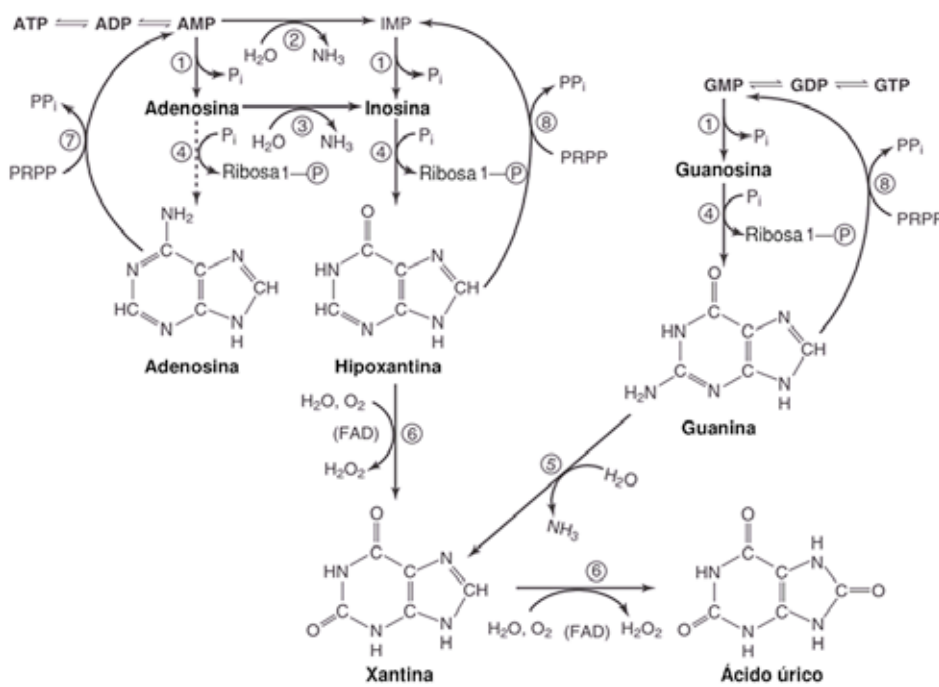


Figura 2: Degradación de los nucleótidos purinas hacia el ácido úrico. (1) 5'-nucleotidasa, (2) AMP desaminasa, (3) adenosina desaminasa, (4) purina nucleósido fosforilasa, (5) guanina desaminasa, (6) xantina oxidasa, (7) adenina fosfo-ribosil-transferasa, (8) hipoxantina-guanina fosfo-ribosil-transferasa; IMP = inosina monofosfato; PRPP = 5-fosfo-ribosil-1-pirofosfato

3.2. Inosina monofosfato (IMP)

El IMP sigue la vía de degradación al ácido úrico. Varias enzimas, entre ellas la xantina oxidasa, convierten el IMP en varios pasos, que incluyen la formación de hipoxantina y xantina, en el producto final. La xantina oxidasa contiene el dinucleótido de flavina y adenina (FAD), hierro y molibdeno. Regenera su FAD mediante la transferencia de hidrógeno de FADH_2 a oxígeno molecular formando peróxido. [11]

4. Ácido úrico

Durante mucho tiempo se pensaba que el ácido úrico era nada más que un producto de desecho del metabolismo de las purinas. Sin embargo, uno podría clasificar los animales basándose en la forma en que excretan sus residuos nitrogenados: los organismos amonotélicos excretan amonio (NH_4^+), los ureotélicos excretan urea (con dos nitrógenos por molécula) y los uricotélicos excretan el ácido úrico (con cuatro nitrógenos por molécula). Los organismos amonotélicos necesitan de mucha agua para excretar el amoníaco (anfibios, peces de agua dulce). Los ureotélicos incluyen a la mayoría de los mamíferos, y los uricotélicos abarcan a los reptiles y las aves, en los cuales el ácido úrico se excreta por la cloaca de forma sólida. En los seres humanos (ureotélicos), la excreción del ácido úrico representa sólo un pequeño porcentaje de la excreción total de nitrógeno. [22] Sin embargo, los humanos presentan niveles más altos de ácido úrico que la mayoría de los demás mamíferos ya que carecen de la enzima uricasa que degrada el ácido úrico a alantoína. Ésta luego es convertida en alantoato y, finalmente, en glicoxilato más urea. Todos estos productos son considerablemente más hidrosolubles que el ácido úrico. [23]

La causa para este desarrollo aparentemente desfavorable (causa de la gota) son dos mutaciones paralelas, pero distintas, en el mioceno, hace unos 20 a 5 millones de años. Inhabilitaron el gen de la uricasa en los homínidos primitivos. Compartimos estas mutaciones con los chimpancés y los gorilas. [24, 25, 26]

Sin embargo, el ácido úrico es el más potente antioxidante plasmático. Aparentemente contribuye a la preservación del endotelio. [22]

No obstante, se conoce que el ácido úrico también produce radicales de oxígeno, creando una paradoja. Al parecer, el ácido úrico despliega su capacidad antioxidante solamente en el ambiente hidrófilo del plasma, pero no así en el citoplasma. Además no logra destruir todos los radicales, como el peróxido. También se discute la posibilidad de que el ácido úrico produzca nuevos oxidantes en sus reacciones y provoque daño oxidativo a las células. Es posible que el ácido úrico mismo (o algún metabolito suyo) se convierta en un factor proinflamatorio. [27]

Otro efecto que el ácido úrico ejercía en el homínido primitivo, fue la estabilización de una presión arterial adecuada en condiciones de carencia de sodio como prevalecían en aquel período. [28]

4.1. Óxido nítrico

Una vez en el torrente sanguíneo, el ácido úrico inhibe la sintasa de óxido nítrico de la pared vascular con el resultado de la disminución de la síntesis de óxido nítrico, nuestro relajante del músculo liso vascular endógeno, y el alza de la presión sanguínea. [6, 19, 29, 30] Adicionalmente, el ácido úrico puede inactivar el óxido nítrico directamente convirtiéndolo en 6-aminouracilo. [31]

La deficiencia de óxido nítrico ha sido identificada como un evento patogénico clave para el desarrollo del síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular. [29] Se describe incluso la apoptosis de células endoteliales inducida por el ácido úrico. [32]

4.2. Sistema renina – angiotensina – aldosterona (SRAA)

Muchos de los efectos prooxidativos del ácido úrico fueron demostrados en estudios

de cultivos celulares. En ellos se detectó que las células incubadas con ácido úrico producen oxidantes y angiotensina II. [22] Concuerda con otra investigación que indica que ciertos tejidos, como el tejido adiposo, sintetizan y liberan angiotensina II cuando sufren de estrés oxidativo. [34]

Varios estudios experimentales sugieren que el ácido úrico aprovecha diversos mecanismos para elevar la presión arterial: Causando la disfunción endotelial, activando el sistema renina angiotensina renal e intracelular y el estrés oxidativo por la activación de las oxidadas de NADPH tanto en el citosol como en las mitocondrias. [33]

El incremento de la presión arterial en ratas hiperuricémicas se debe en parte a la estimulación del SRAA. Posiblemente es el resultado de un mecanismo de retroalimentación para estimular el SRAA para maximizar la retención de sodio y aumentar el volumen circulante porque una perfusión renal disminuida sugiere al organismo una caída del volumen circulante. La causa de la mala perfusión podría ser una variante de arterioesclerosis en el músculo liso vascular de los vasos aferentes, como observada en pacientes con hipertensión esencial, pero en el caso de la hiperuricemia las lesiones se desarrollaron independientemente de la presión sanguínea y por la estimulación directa por el ácido úrico. [25]

4.3. Respuesta a proteínas desplegadas

El estrés oxidativo, entre otro producido por el ácido úrico, provoca trastornos en el retículo endoplásmico y puede conducir a un programa proapoptótico en respuesta a proteínas desplegadas. Esta clase de respuesta podría ser implicada en la muerte de células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas. [31, 35, 36]

El retículo endoplásmico de la célula eucariota se encarga del plegamiento adecuado de la estructura primaria de las proteínas sintetizadas por las ribosomas. Aprovecha la ayuda de proteínas chaperonas. En el caso de estrés, la formación de estructuras avanzadas queda interrumpida o deficiente, provocando una “respuesta a proteínas desplegadas”, como se observa en numerosas formas de cáncer. [37] Inicialmente la célula reúne más proteínas chaperonas en un intento de remediar la situación; sin embargo, al no lograr dominar la crisis, las proteínas mal plegadas son llevadas al citoplasma a través de un mecanismo llamado degradación asociada al retículo endoplásmico (Endoplasmic Reticulum Associated Degradation / ERAD) y destruidas por las proteasomas (“moshisomas”). [38]

4.4. Gota

Si usted, estimado lector, tiene un paciente que sufre de gota y le comunica que sus ataques son disparados no tanto por la carne sino por alimentos azucarados, entonces ya conoce la razón.

Es admirable el agudo ojo clínico de Sir William Osler quien escribió en su libro de texto, *The Principles and Practice of Medicine*, ya en 1892, reconociendo el papel de la fructosa, o del azúcar, en la gota:

“[...] en otras palabras, una de las mejores maneras de evitar la acumulación de ácido úrico en la sangre es disminuir los carbohidratos en lugar de los alimentos nitrogenados” (Draper). Las carnes de toda clase, excepto tal vez las variedades más gruesas, como la carne de cerdo y ternera, y las preparaciones saladas, pueden ser utilizadas.

Se puede consumir huevos, ostras y pescado. Hay que evitar langostas y cangrejos, sobre todo en la forma de ensaladas. Se debe reducir el azúcar a un mínimo. No se debe consumir las frutas más dulces. Se puede permitir naranjas y limones. No se debe ingerir fresas, guineos y melones. [39]

El énfasis en el texto traducido es del autor del presente artículo.

Y en la actualidad, en 2008 y 2010, Choi y Curhan demostraron en dos estudios prospectivos de cohorte que el consumo de bebidas comerciales azucaradas eleva el riesgo de gota. [17, 40]

4.5. Cálculos renales

Si bien la hiperuricemia todavía se considera benigna, no es el caso cuando exista una asociación con la gota o cálculos renales. Sin embargo, los nuevos hallazgos nos deben llevar a reconocer un papel preponderante del ácido úrico para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico en general. [25]

Un estudio del año 2008 determinó la asociación independiente de la ingesta de fructosa y el desarrollo de cálculos renales. [41]

4.6. Resistencia a la insulina

En 2010 se publicó un estudio que posiblemente por primera vez demostró que la ingesta excesiva de fructosa definitivamente puede producir casi todos los rasgos del síndrome metabólico, entre ellos la resistencia a la insulina. [30] Décadas antes, en los 1950, este fenómeno ya fue demostrado mediante experimentos con ratas de laboratorio. [32]

La resistencia a la insulina puede ser regulada por el ácido úrico por el inflamasoma NLRP₃. [42]

El estrés del retículo endoplásmico en los hepatocitos produce la resistencia a la insulina por una hiperactivación de la vía de la c-Jun cinasa N-terminal y la fosforilación subsiguiente de los residuos de serina del substrato 1 del receptor de insulina (IRS₁). [43, 44] Asimismo, la ingesta de fructosa en forma líquida regula a la baja el substrato 2 del receptor hepático de insulina mediante la modificación de factores de percepción de nutrientes (sirtuína-1 deacetilasa dependiente de NAD; SIRT₁) en ratas. [45, 46]

Otras investigaciones presentan evidencia fuerte que señala contribuciones de factores transcripcionales y epigenéticos para la resistencia a la insulina. [47]

Parece ya bastante seguro que la base de la resistencia a la insulina es la regulación a la baja de los receptores insulínicos de superficie. Sin embargo, el mecanismo de fondo permanece oscuro. Una posibilidad sería que la MARCH₁, una ubiquitina ligasa E3, impida la acción celular de la insulina mediante la degradación de los receptores específicos de superficie. [48]

Y, desde luego, cuando falla el plegamiento de proteínas en el retículo endoplásmico del hepatocito, también falla la síntesis de receptores insulínicos de superficie.

5. Conclusiones

A pesar de que echamos tan solo un vistazo a aspectos parciales del metabolismo de la fructosa y del ácido úrico, duele leer lo que decidiera la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), o más bien, su Comisión sobre productos dietéticos, nutrición y alergias, en 2011 sobre el uso de la fructosa en bebidas comerciales azucaradas: [49]

La siguiente formulación refleja la evidencia científica: "El consumo de la fructosa conduce a un alza glicémica menor que el consumo de la sacarosa o la glucosa".

Con el fin de hacer justicia a esta afirmación, la glucosa o la fructosa deben ser reemplazadas por la fructosa en los alimentos o bebidas endulzadas con azúcar. La población destinataria se conforma de individuos que desean reducir sus respuestas glicémicas postprandiales.

Tampoco da consuelo que agregaran una advertencia:

La alta ingesta de fructosa puede conducir a complicaciones metabólicas, tales como la dislipidemia, resistencia a la insulina y un incremento en la obesidad visceral.

La recomendación ya está hecha...

En contraste, existen científicos que publican la exigencia de quitar la fructosa de la lista de sustancias consideradas generalmente como seguras (Generally Regarded as Safe List o GRAS). [50]

Y nosotros, los médicos, debemos aplicar los conocimientos científicos en el tratamiento de nuestros pacientes. Cada día queda más claro que es en esencia el estilo de vida, en especial la dieta, que forma la base para el desarrollo de las llamadas enfermedades de la civilización. El síndrome metabólico y todo su entorno y sus secuelas se fundan definitivamente en la dieta mal guiada de los pacientes. Décadas de política de salud pública fundada en el infame estudio de siete países, realizado por Ancel Keys encauzaron una pandemia de obesidad y de trastornos metabólicos nunca vista antes.

Lustig relata en su libro "Fat Chance" que el Estudio de los Siete Países comenzó como "Estudio de los Veintidós Países". Los siete países de Keys fueron Japón, Italia, Inglaterra, Gales (contado como país separado), Australia, Canadá y Estados Unidos. Para estos siete, la relación entre la grasa dietética y la enfermedad cardíaca parecía bastante convincente. Pero cuando posteriormente sus críticos trazaron los resultados de los veintidós países (incluyendo Austria, Ceilán, Chile, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Irlanda, Israel, México, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Portugal, Suecia y Suiza), poco o nada quedó de la persuasión. Keys también optó por omitir los datos de pueblos indígenas, como los Inuit de Norteamérica, los Tokelau de la Oceanía y los Masai y Rendille, ambos del África, que comían sólo grasa animal y cuya prevalencia de enfermedades cardíacas figuraba entre las más bajas del planeta. [8]

Se podría decir que escogió selectivamente lo que le parecía conveniente.

Y el resultado es visible hoy en día y todos los días en la calle y en el consultorio.

¿Significa esto que deberíamos dejar de comer toda clase de azúcar, incluso abstenernos de la fruta? No, definitivamente no.

Significa que deberíamos reducir el consumo de los azúcares agregados y, en el caso de nosotros, los médicos, educarnos en lo que concierne la alimentación, pues nuestro conocimiento al respecto es precario. Pero en la nutrición radica el problema, ¿no es así?

¿Y la academia? La academia enfatiza demasiado el tratamiento farmacológico. ¿Cuántos recursos y cuánto tiempo dedica a la enseñanza de la nutrición? Creo que es tiempo para rectificar el rumbo, o nos espera el desastre definitivo.

CONTRIBUCIÓN DEL AUTOR

Johann Radax contribuyó con la idea de la presentación del trabajo, redacción, intervino en la recolección de datos, y revisión bibliográfica.

El autor leyó y aprobó la versión final del manuscrito.

INFORMACIÓN DEL AUTOR

Radax Johann. Médico Profesor Facultad de Medicina de la Universidad del Azuay

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El autor cuenta con el consentimiento informado.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor no reporta conflicto de intereses

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Radax J, Dulce veneno. Contribución de la fructosa a los niveles plasmáticos del ácido úrico y su importancia para el desarrollo del síndrome metabólico. Cuenca-Ecuador. 2016. Rev Médica Ateneo 2016; 18 (2): 60-72

6. Bibliografía

1. Rodrigo B, Tomotani BM. The Kraken: when myth encounters science. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos (Internet)*. 2014;21(3):971–94. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v21n3/0104-5970-hcsm-21-3-0971.pdf>
2. Lustig RH. Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol. *J Am Diet Assoc (Internet)*. 2010;110(9):1307–21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800122>
3. Rho YH, Zhu Y, Choi HK. The Epidemiology of Uric Acid and Fructose. *Semin Nephrol*. 2011;31(5):410–9.
4. Moore JB, Gunn PJ, Fielding BA. The role of dietary sugars and de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2014;6(12):5679–703.
5. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard B V., Lefevre M, Lustig RH, et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health a scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2009;120(11):1011–20.
6. Nguyen S, Lustig RH. Just a spoonful of sugar helps the blood pressure go up. *Expert Rev Cardiovasc Ther (Internet)*. 2010;8(11):1497–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21090921>
7. Di Bartolomeo F, Van den Ende W. Fructose and Fructans: Opposite Effects on Health? *Plant Foods Hum Nutr*. 2015;70(3):227–37.
8. Lustig RH. *Fat Chance*. New York: Penguin Books Ltd.; 2012.
9. Frenette G. Polyol Pathway in Human Epididymis and Semen. *J Androl (Internet)*. 2006;27(2):233–9. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.2164/jandrol.05108>
10. Lustig RH. Fructose: It's "Alcohol Without the Buzz." *Adv Nutr*. 2013;(4):226–35.
11. Meisenberg G, Simmons WH. *Principles of Medical Biochemistry*. 3rd ed. Filadelfia: Saunders; 2012.
12. Moskowicz HR. Ratio scales of sugar sweetness. *Percept Psychophys (Internet)*. 1970;7(5):315–20. Disponible en: <http://www.springerlink.com/index/10.3758/BF03210175>
13. Germscheid V. Zucker und andere Süßungsmittel (Internet). Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz. 2013 (consultado: 17 de diciembre de 2016). Disponible en: <http://www.vis.bayern.de/ernaehrung/lebensmittel/gruppen/zucker.htm>

12. Schalkwijk CG, Stehouwer CDA, van Hinsbergh VWM. Fructose-mediated non-enzymatic glycation: Sweet coupling or bad modification. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(5):369–82.
13. Dills WL. Protein fructosylation: Fructose and the Maillard reaction. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(5 SUPPL.).
14. Roberfroid MB. Chapter 3 Prebiotics: Concept, Definition, Criteria, Methodologies, and Products. In: *Handbook of Prebiotics*. Boca Raton: CRC Press; 2008. p. 39–68.
15. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ (Internet).* 2008;336(7639):309–12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18244959><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2234536>
16. Herman MA, Samuel VT. The Sweet Path to Metabolic Demise: Fructose and Lipid Synthesis (Internet). Vol. xx, *Trends in Endocrinology and Metabolism*. Elsevier Ltd; 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2016.06.005>
17. Madlala HP, Maarman GJ, Ojuka E. Uric acid and transforming growth factor in fructose-induced production of reactive oxygen species in skeletal muscle. *Nutr Rev.* 2016;74(4):259–66.
18. Asghar Z, Thompson A, Chi M, Cusumano A, Scheaffer S, Al-Hammadi N, et al. Maternal fructose drives placental uric acid production leading to adverse fetal outcomes. *Sci Rep (Internet).* 2016;6(April):25091. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27125896>
19. Ouyang J, Parakhia RA, Ochs RS. Metformin activates AMP kinase through inhibition of AMP deaminase. *J Biol Chem.* 2011;286(1):1–11.
20. Miyata T, Eckhardt K-U, Nangaku M. *Studies on Renal Disorders*. Nueva York: Humana Press; 2011. 253-274 p.
21. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2005;11(32):4145–51.
22. Wu X, Muzny DM, Chi Lee C, Thomas Caskey C. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol.* 1992;34(1):78–84.
23. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003;41(6):1183–90.
24. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, et al. Hypothesis: Could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev.* 2009;30(1):96–116.
25. Sautin YY, Johnson RJ. Uric Acid: The Oxidant–Antioxidant Paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2010;27(6):608–19.
26. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension.* 2002;40(3):355–60.
27. Gersch C, Palii SP, Kim KM, Angerhofer A, Johnson RJ, Henderson GN. Inac-

- tivation of Nitric Oxide by Uric Acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* (Internet). 2008;27(8):967–78. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2701227/pdf/nihms113110.pdf>
28. Perez-Pozo SE, Schold J, Nakagawa T, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Lillo JL. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(3):454–61.
29. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, Le M, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*. 2013;62(10):3307–15.
30. Li P, Zhang L, Zhang M, Zhou C, Lin N. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: A mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Int J Mol Med*. 2016;37(4):989–97.
31. Ramalingam L, Menikdiwela K, LeMieux M, Dufour JM, Kaur G, Kalupahana N, et al. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance (Internet). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. Elsevier B.V.; 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.07.019>
32. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med* (Internet). 2016;29:3–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.11.026>
33. Herbert TP, Laybutt DR. A reevaluation of the role of the unfolded protein response in islet dysfunction: Maladaptation or a failure to adapt? *Diabetes*. 2016;65(6):1472–80.
34. Choi Y-J, Shin H-S, Choi HS, Park J-W, Jo I, Oh E-S, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. *Lab Invest* (Internet). 2014;94(10):1114–25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25111690>
35. Wang M, Kaufman RJ. The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development. *Nat Rev Cancer* (Internet). 2014;14(9):581–97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25145482>
36. C M, D F. Effect of the Endoplasmic Reticulum Stress on Diabetes Mellitus Type 2 in Hypothalamic Cells. *Endocrinol Metab Syndr* (Internet). 2016;5(3):1–2. Disponible en: <http://www.omicsonline.org/open-access/effect-of-the-endoplasmic-reticulum-stress-on-diabetes-mellitus-type-2-inhypothalamic-cells-2161-1017-1000243.php?aid=75315>
37. Osler W. *The Principles and Practice of Medicine*. Proceedings of the Royal Society of Medicine. Edimburgo: Young J. Pentland; 1892. 293 p.
38. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-Rich Beverages and the Risk of Gout in Women. *JAMA* Novemb. 2010;304(20):2270–8.
39. Taylor EN, Curhan GC. Fructose consumption and the risk of kidney stones. *Kidney Int* (Internet). 2008;73(2):207–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002588>

40. Wan X, Xu C, Lin Y, Lu C, Li D, Sang J, et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism.
41. *J Hepatol* (Internet). 2016;64(4):925–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.022>
42. Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature* (Internet). 2016;529(7586):326–35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26791723>
43. Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature* (Internet). 2008;454(7203):455–62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650916>
44. Rebollo A, Roglans N, Baena M, Padrosa A, Sánchez RM, Merlos M, et al. Liquid fructose down-regulates liver insulin receptor substrate 2 and gluconeogenic enzymes by modifying nutrient sensing factors in rats. *J Nutr Biochem* (Internet). 2014;25(2):250–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.10.014>
45. Caton PW, Nayuni NK, Khan NQ, Wood EG, Corder R. Fructose induces gluconeogenesis and lipogenesis through a SIRT1-dependent mechanism. *J Endocrinol*. 2011;208(3):273–83.
46. Kang S, Tsai LTY, Rosen ED. Nuclear Mechanisms of Insulin Resistance. *Trends Cell Biol* (Internet). 2016;26(5):341–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2016.01.002>
47. Nagarajan A, Petersen MC, Nasiri AR, Butrico G, Fung A, Ruan H-B, et al. MARCH1 regulates insulin sensitivity by controlling cell surface insulin receptor levels. *Nat Commun* (Internet). 2016;7:12639. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27577745>
48. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to resistant starch and reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 681), “digestive health benefits” (ID 682) and “favours a normal metabolism” (ID 783) pursuant to Article 13(1) of. *EFSA J* (Internet). 2011;9(4):2024. Disponible en: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2024.pdf
49. Lustig RH, Schmidt LA, Brindis CD. Public health: The toxic truth about sugar. *Nature*. 2012;482(7383):27–9.