



# Hígado graso no alcohólico y consumo de fructosa: revisión y actualización de la evidencia

## *Non-alcoholic fatty liver and fructose consumption: review and update of the evidence*

## *Fígado gorduroso não alcoólico e consumo de frutose: revisão e atualização da evidência*

Anabella Gobeia Alcoba<sup>1\*</sup>, María Florencia Crespi<sup>1</sup>.

Recibido: 29 de septiembre de 2022. Aceptado para publicación: 20 de diciembre de 2022.

Publicado en línea: 20 de diciembre de 2022.

<https://doi.org/10.35454/rncm.v6n1.453>

### Resumen

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es actualmente una de las principales causas de enfermedad hepática crónica. Se define como la presencia de esteatosis en ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica y su prevalencia aumenta en todo el mundo. Se ha sugerido que existe una relación causal entre el aumento de la prevalencia de HGNA y la ingesta de edulcorantes nutritivos, en particular de fructosa. El objetivo general de esta revisión es describir la asociación entre el hígado graso no alcohólico y la fructosa en humanos.

Se realizó una búsqueda de artículos científicos con palabras clave. Los resultados de esta revisión describen que el consumo de fructosa se ha incrementado en las últimas décadas, principalmente a partir de la ingesta de sacarosa y jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF), edulcorante de uso común en la industria alimentaria. El consumo crónico de fructosa promueve una serie de mecanismos que aumentan la lipogénesis hepática. Esta tasa de síntesis supera la tasa catabólica de oxidación de ácidos grasos y la capacidad de exportación como VLDL, que contribuye de manera importante a los lípidos intra-hepáticos en el HGNA.

El manejo inicial del HGNA implica, principalmente, recomendaciones de alimentación como disminución del consumo de azúcares libres, patrón de dieta mediterránea y cambios del estilo de vida

### Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently one of the main causes of chronic liver disease. It is defined as the presence of steatosis in the absence of other causes of chronic liver disease and its prevalence is increasing worldwide. It has been suggested that there is a causal relationship between the increased prevalence of NAFLD and the intake of nutritive sweeteners, particularly fructose. The general objective of this review is to describe the association between non-alcoholic fatty liver and fructose in humans.

A search of scientific articles with keywords was performed. The results of this review describe that the consumption of fructose has increased in recent decades, mainly from the intake of sucrose and high-fructose corn syrup (HFCS), a commonly used sweetener in the food industry. Chronic consumption of fructose promotes a series of mechanisms that increase hepatic lipogenesis. This rate of synthesis exceeds the catabolic rate of fatty acid oxidation and the ability to export as VLDL, being a major contributor to intrahepatic lipids in NAFLD.

The initial management of NAFLD mainly involves dietary recommendations such as decreased consumption of free sugars, a Mediterranean diet pattern, and lifestyle changes to achieve weight loss; however, the evidence is limited and large prospective studies and controlled trials

### Resumo

O fígado gorduroso não alcoólico (FGNA) é atualmente uma das principais causas de doença hepática crônica. É definido como a presença de esteatose na ausência de outras causas de doença hepática crônica e sua prevalência está aumentando em todo o mundo. Tem sido sugerido que existe uma relação causal entre o aumento da prevalência de FGNA e a ingestão de adoçantes nutritivos, particularmente a frutose.

O objetivo geral desta revisão é descrever a associação entre o FGNA e frutose em humanos. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica com palavras-chave. Os resultados desta revisão descrevem que o consumo de frutose aumentou nas últimas décadas, principalmente a partir da ingestão de sacarose e xarope de milho com alto teor de frutose (HFCS), adoçante comumente utilizado na indústria alimentícia. O consumo crônico de frutose promove uma série de mecanismos que aumentam a lipogênese hepática. Essa taxa de síntese excede a taxa catabólica de oxidação de ácidos graxos e a capacidade de exportação como VLDL, sendo um dos principais contribuintes para os lípidos intra-hepáticos no FGNA.

O manejo inicial do FGNA envolve principalmente recomendações dietéticas, como redução do consumo de açúcares livres, padrão de dieta mediterrânea e mudanças no estilo de vida para alcançar



para lograr la pérdida de peso; sin embargo, la evidencia es limitada y se necesitan grandes estudios prospectivos y ensayos controlados que evalúen la relación entre la fructosa y el HGNA.

**Palabras clave:** hígado graso, edulcorantes nutritivos, fructosa.

are needed to assess the relationship between fructose and NAFLD.

**Keywords:** Fatty Liver Disease; Nutritive Sweeteners; Fructose.

a perda de peso; no entanto, as evidências são limitadas e são necessários grandes estudos prospectivos e ensaios controlados que avaliem a relação entre frutose e FGNA.

**Palavras-chave:** Doença hepática gordurosa não alcoólica; adoçante nutritivo; frutose; xarope de milho rico em frutose.

<sup>1</sup> Servicio de Alimentación y Dietoterapia, Hospital Dr. Luis Güemes. Av. Rivadavia 15000. Haedo. Buenos Aires, Argentina.

\*Correspondencia: Anabella Gobea Alcoba. anabella.gobea@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA) es actualmente una de las principales causas de enfermedad hepática crónica<sup>(1,2)</sup>. Se define como la presencia de esteatosis en ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica y otras causas de esteatosis, como consumo de alcohol significativo, uso prolongado de medicación esteatogénica o desórdenes monogénicos hereditarios; por lo tanto, el diagnóstico es de exclusión. El HGNA comprende un espectro de patologías que van desde la esteatosis simple (ES), una entidad relativamente benigna, hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), considerada la cara más agresiva de este espectro<sup>(1)</sup>.

Las condiciones más frecuentemente asociadas con el HGNA descritas en la literatura son: obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial y síndrome metabólico. A nivel mundial, su prevalencia está aumentando en forma alarmante. Los reportes en este tema varían en diferentes análisis entre el 10%-30% a nivel global, en función del método de diagnóstico empleado<sup>(1)</sup>.

La ingesta de fructosa añadida en la dieta se considera como un factor de riesgo para el HGNA y la obesidad<sup>(3)</sup>. Con el aumento en la disponibilidad de alimentos ricos en calorías, el uso de fructosa como edulcorante se ha visto implicado en el aumento de la prevalencia de HGNA y síndrome metabólico. La fructosa tiene un mayor poder edulcorante sobre otros azúcares, por lo que se usa en gaseosas y otros productos procesados comerciales, particularmente en forma de jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF)<sup>(4)</sup>.

En los países desarrollados y en vías de desarrollo, el consumo de bebidas gaseosas ha aumentado signi-

ficativamente en la población, lo que implica un elevado consumo de fructosa asociado con los efectos en la salud<sup>(5)</sup>.

Se ha sugerido que existe una relación causal entre el aumento de la prevalencia de HGNA y trastornos relacionados (es decir, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipertensión y síndrome metabólico) y la ingesta de edulcorantes, en particular de fructosa. La hipótesis ha sido impulsada, en parte, por datos de estudios en animales y en parte por tendencias históricas. Específicamente, los estudios en animales han demostrado que las dietas ricas en fructosa, en comparación con la glucosa, dan como resultado un mayor contenido de triglicéridos hepáticos. Cabe destacar que, aunque son útiles para dilucidar los mecanismos potenciales para el desarrollo y la progresión del HGNA, los modelos animales no pueden confirmar la causa y la fisiopatología en humanos<sup>(6)</sup>.

Por esta razón, el objetivo general de esta revisión es describir la asociación entre el HGNA y la fructosa en humanos. Dentro de los objetivos específicos se plantean:

- Mencionar las diferencias entre el efecto metabólico generado por la fructosa en comparación con otro tipo de azúcares.
- Describir las posibles estrategias nutricionales para el manejo del HGNA.

## METODOLOGÍA

### Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, SciELO, LILACS y Trip Database desde el inicio, sin fecha límite de antigüedad del artículo, hasta noviembre de 2021.

Las palabras clave fueron: “hígado graso no alcohólico”, “fructosa”, “jarabe de maíz de alta fructosa”, “esteatosis hepática” e “hígado graso”. Se realizó la misma búsqueda en idioma inglés: “*non-alcoholic fatty liver disease*”, “*high fructose corn syrup*”, “*fructose*”, “*hepatic steatosis*” y “*fatty liver*”.

En la primera etapa, se realizaron las siguientes búsquedas según las palabras clave y se filtró según población (estudios realizados en humanos, mayores de 18 años).

1. Hígado graso no alcohólico y fructosa // *Non alcoholic fatty liver disease and fructose*.
2. Esteatosis hepática y fructosa // *Hepatic steatosis and fructose*.
3. Esteatosis hepática y JMAF // *Hepatic steatosis and high fructose corn syrup*.
4. Hígado graso y JMAF // *Fatty liver and high fructose corn syrup*.

Esta primera etapa arrojó un total de 197 publicaciones y luego de eliminar los duplicados, quedaron un total de 100 artículos. Después de la lectura de los resúmenes y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 48 artículos para el análisis del texto

completo. En la Figura 1 se puede observar la selección final de los artículos.

### Criterios de inclusión

- Publicaciones con población adulta mayor de 18 años.
- Estudios primarios (aleatorizados u observacionales) y estudios secundarios (revisiones narrativas y sistemáticas).
- Estudios que diferencien entre fructosa y otros azúcares.

### Criterios de exclusión

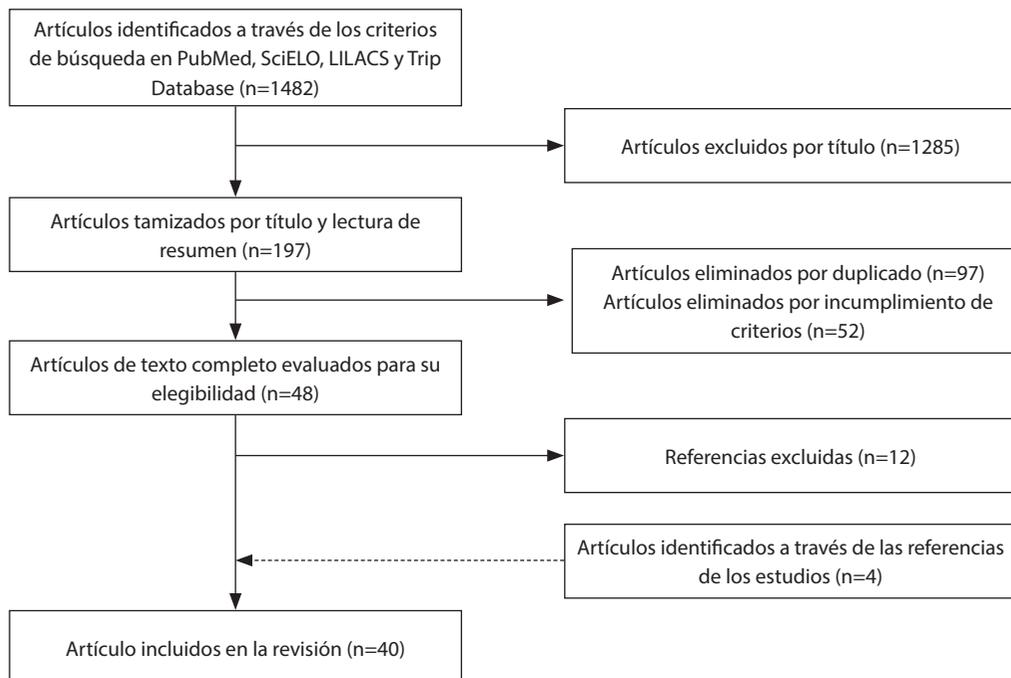
- Estudios realizados en animales.
- Publicaciones sin resumen disponible.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

### Análisis de resultados

#### Consumo de fructosa

La fructosa es un monosacárido de 6 carbonos que se encuentra de forma natural en alimentos como fru-



**Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos. Elaboración propia.

tas, 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 con 2000 kcal/día promedio), provenientes principalmente de frutas y verduras<sup>(5)</sup>.

En la actualidad, se evidencia un cambio importante en el patrón de consumo de fructosa, el cual ha ido en aumento principalmente a partir del consumo de sacarosa y el jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF), un edulcorante común utilizado en la industria alimentaria<sup>(7-9)</sup>. Los avances tecnológicos en la década de 1960 hicieron posible la producción de jarabes económicos con alto contenido de fructosa a partir del almidón de maíz. Debido a similitudes en composición, dulzura, facilidad de manejo, disponibilidad constante y ahorro de costos<sup>(10)</sup>, los jarabes con alto contenido de fructosa encontraron diferentes aplicaciones comerciales. A mediados de la década de 1980, la industria de las bebidas carbonatadas adoptó el jarabe con un 55 % de contenido de fructosa y se convirtió en el edulcorante predominante en las bebidas azucaradas<sup>(11,12)</sup>.

Además, se utilizan en néctares, alimentos de bajo contenido calórico y alimentos libres de gluten. Es utilizado principalmente como edulcorante en reemplazo de la sacarosa y/o glucosa debido a su intenso sabor dulce y su bajo índice glucémico<sup>(5)</sup>.

Los refrescos y las bebidas a base de frutas son una fuente importante de JMAF o azúcar y muchas veces pueden contener cantidades adicionales que no están indicadas en las etiquetas, como se vio en un estudio publicado en 2014<sup>(13)</sup>. En combinación con otros alimentos que contienen un alto contenido de fructosa que se consumen comúnmente, la ingesta de fructosa podría ser mayor a 100 g/día<sup>(13)</sup>. Por otro lado, hay que tener en cuenta que su consumo ha aumentado del 3,9 % de la ingesta total de energía en 1977 al 9,2 % de la ingesta total de energía en 2001<sup>(7)</sup>. El gran aumento del consumo de JMAF en las bebidas ha ido en paralelo con el aumento de la prevalencia de la obesidad y el síndrome metabólico, y está asociado con la aparición de la enfermedad del HGNA<sup>(14,15)</sup>.

### Metabolismo de la fructosa

La fructosa es uno de los principales carbohidratos de importancia biológica. Dentro de las diferencias estructurales entre la glucosa y la fructosa, además de su destino metabólico, destaca la presencia del carbonilo localizado en el carbono 2 de la fructosa, clasificándose como una cetohehexosa; en cambio en la glucosa se

encuentra en el carbono 1, por lo que se describe como una aldohexosa<sup>(16)</sup>.

Los mecanismos por los cuales la fructosa es metabolizada difieren de la glucosa<sup>(8)</sup>. Después de que la fructosa es absorbida desde el intestino, es metabolizada en el hígado directamente y es independiente de la insulina<sup>(17)</sup>.

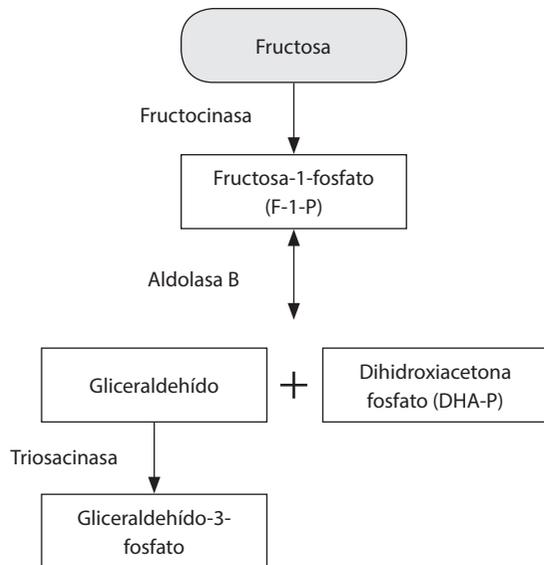
Para que la glucosa y la fructosa puedan ser captadas por la célula, es necesaria la participación de proteínas transportadoras, ya sean dependientes de sodio (SGLT) o por difusión facilitada (GLUT)<sup>(18)</sup>. En el intestino delgado, específicamente en la membrana apical del enterocito, se produce 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 hasta la sangre. Otro transportador de fructosa, de baja afinidad, es el GLUT2, que también es capaz de reconocer otros monosacáridos como la glucosa y galactosa<sup>(19)</sup>.

Después del transporte apical mediado por GLUT5 o GLUT2, la fructosa es transportada en la membrana basolateral por GLUT2, 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 esta<sup>(5)</sup>.

La absorción de fructosa aumenta en presencia de glucosa, galactosa y algunos aminoácidos, y disminuye por la presencia de sorbitol. Si bien se desconoce cuál es el transportador del sorbitol, al parecer compartiría el transportador GLUT5 con la fructosa<sup>(5)</sup>.

La principal vía de metabolización de la fructosa es en el hígado, ya que el 80 % de la misma se metaboliza en los hepatocitos. Su ingreso es a través de GLUT2, 5, 8 o 9. Una vez en el citosol, se fosforila en la posición 1 por acción de la fructocinasa y tiene como producto la fructosa-1-fosfato (F-1-P), que es escindida en dos triosas: dihidroxiacetona fosfato (DHA-P) y gliceraldehído por la acción de la aldolasa B. La DHA-P puede ingresar de manera directa a la glucólisis, mientras que el gliceraldehído debe ser fosforilado en la posición 3 por la triosacinaasa para formar gliceraldehído-3-fosfato (G-3-P) para luego incorporarse a la vía glucolítica<sup>(16)</sup> (Figura 2).

En el caso de un exceso energético ocasionado por la alta ingesta de fructosa, la DHA-P y el gliceraldehído serán dirigidos a la formación de acetil-CoA para la síntesis de ácidos grasos<sup>(16)</sup>.



**Figura 2.** Metabolismo hepático de la fructosa. Elaboración propia.

La diferencia metabólica entre la glucosa y la fructosa se atribuye, principalmente, al punto de control presente en el catabolismo de la glucosa, como sucede con la actividad de la fosfofructocinasa-1, que es regulada negativamente por concentraciones de citrato y ATP para mantener la homeostasis energética. Este punto de control está ausente en el catabolismo de la fructosa, lo que favorece la acumulación y la utilización de triosas para la síntesis de ácidos grasos y glicerol<sup>(16)</sup>.

De esta forma, la fructosa sirve como fuente no regulada de glicerol-3-fosfato y acetil-CoA en las diversas vías metabólicas como glucólisis, gluconeogénesis y lipogénesis<sup>(5-20)</sup>.

La fructosa es manejada principalmente por los hepatocitos, lo que aumenta la disponibilidad de metabolitos de carbohidratos intrahepáticos. Estos metabolitos proporcionan a los hepatocitos sustrato para la lipogénesis *de novo* (LDN) y señales reguladoras, mediadas a través de diferentes y complejos factores de transcripción de lipogénesis<sup>(21)</sup>. La entrada y el metabolismo no regulados de la fructosa en los hepatocitos explican por qué, con alimentación con alto contenido en fructosa, cantidades significativas de este carbohidrato continúan ingresando a la glucólisis y conducen a un exceso de producción de acetil-CoA en relación con las capacidades oxidativas del hígado, lo que promueve la LDN<sup>(3)</sup>. El alto consumo de fructosa también conduce, al saturar la vía glucolítica, a una acumulación de

intermediarios de la glucólisis que pueden convertirse en glicerol-3-fosfato utilizado en la síntesis de triglicéridos (TG)<sup>(22)</sup>. Como resultado, el consumo crónico de fructosa promueve varios mecanismos que aumentan la lipogénesis hepática<sup>(21)</sup>.

Por lo tanto, como la fructosa es sustrato y activador de LDN, aparece como el carbohidrato lipogénico más potente que contribuye al desarrollo de esteatosis hepática<sup>(22,23)</sup>.

## Patogénesis

El mecanismo patogénico del HGNA se asocia con la resistencia a la insulina (RI), y una consecuencia importante de esta el aumento de la actividad lipolítica y la liberación de ácidos grasos libres (AGL) a la circulación, los cuales son captados por el hepatocito e inducen lipotoxicidad<sup>(17)</sup>. Los AGL son absorbidos por el hígado en proporción a su tasa de liberación y estimulan directamente la síntesis de TG de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en los hepatocitos<sup>(23)</sup>. Los metabolitos de estos AGL causan lesiones hepatocelulares que se manifiestan por estrés del retículo endoplásmico, apoptosis, inflamación, necrosis y características dismórficas tales como formación de globos y cuerpos de Mallory-Denk<sup>(23)</sup>.

La RI también permite potenciar la sensibilidad a la insulina en su efecto lipogénico en el hígado<sup>(17)</sup>. La LDN normalmente representa alrededor del 5 % del flujo total de ácidos grasos que el hígado debe manejar, pero esta fracción puede aumentar hasta el 20 %-30 % en pacientes con HGNA y se cree que desempeña un papel importante en los lípidos que se acumulan en el hígado<sup>(24,25)</sup>.

Existe una teoría conocida como *two-hit theory* (teoría de los dos sucesos), que plantea el desarrollo de HGNA en dos momentos. El primer momento se caracteriza por una anomalía metabólica, la esteatosis hepática, que involucra una respuesta lipotóxica con un componente de estrés oxidativo e incluye factores nutricionales y alteraciones en el metabolismo lipídico del hígado; esto es resultado principalmente de la RI<sup>(5)</sup>. El segundo momento se caracteriza por la inflamación hepática asociada con el estrés oxidativo<sup>(5)</sup>.

En resumen, la acumulación de grasa en el hígado se da por la existencia de una mayor tasa de síntesis de TG hepáticos, debido a una mayor captación de ácidos grasos y esterificación en TG junto con una mayor LDN, superando la tasa catabólica de oxidación de ácidos grasos y capacidad de exportación como lipoproteína de muy baja densidad (VLDL)<sup>(26)</sup>.

## Estrategias nutricionales para el manejo del HGNA

El manejo inicial del HGNA implica, principalmente, recomendaciones de alimentación y cambios del estilo de vida. En esa línea, tanto la restricción calórica como la actividad física reducen de manera efectiva la esteatosis hepática, pero una gran proporción de pacientes refieren dificultades para mantener estos cambios a largo plazo<sup>(21)</sup>.

Por otro lado, llevar a cabo un cambio en la composición de la dieta incluso sin pérdida de peso también puede reducir la esteatosis y mejorar las alteraciones metabólicas como la RI y el perfil lipídico. El patrón de la dieta mediterránea se ha propuesto como apropiado para este objetivo y fue recomendado como la dieta de elección para el tratamiento del HGNA por diferentes guías de práctica clínica<sup>(27)</sup>.

El concepto de que la dieta mediterránea es beneficiosa para el tratamiento del HGNA es relativamente nuevo y se basa en pocos estudios observacionales y de intervención. A pesar de que estos arrojen resultados prometedores, se necesitan ensayos a largo plazo, preferiblemente con resultados histológicos<sup>(27)</sup>.

Respecto a los componentes individuales de la dieta mediterránea, como el aceite de oliva, ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos poliinsaturados n-3 (PUFA), frutos secos, semillas, granos enteros, frutas y verduras, estos tienen un efecto beneficioso respecto al HGNA, mientras que el consumo de componentes que caracterizan un patrón dietético occidental como gaseosas y productos que aportan fructosa han demostrado que tienen una asociación perjudicial con la enfermedad<sup>(27)</sup>.

La alta cantidad de fibra que aporta la dieta mediterránea, acompañada de polifenoles, antioxidantes, fitoquímicos y metabolitos vegetales demostraron ser capaces de inhibir la LDN, la esteatosis hepática y la inflamación. Sobre la base de estos efectos positivos que promueven la salud, queda claro que cambiar a una dieta mediterránea es una estrategia terapéutica eficaz para mejorar el resultado o la gravedad de la enfermedad por HGNA<sup>(28,29)</sup>.

En cuanto a la actividad física, además de la gran cantidad de beneficios que se describen en la literatura sobre la RI, la obesidad y otras entidades vinculadas, algunos estudios señalan que el ejercicio físico es un potente regulador de las dislipidemias inducidas por una dieta rica en fructosa, el sedentarismo o ambos. La concentración de TG circulantes puede reducirse

gracias a la actividad física a partir del mantenimiento del ejercicio físico constante durante un tiempo relativamente extenso.

## DISCUSIÓN

El HGNA es el trastorno hepático más común de los países industrializados y se considera que es la manifestación hepática del síndrome metabólico. Se ha demostrado que los componentes de la dieta, específicamente la fructosa y sus metabolitos, desempeñan un papel importante en el desarrollo de este síndrome<sup>(30)</sup>.

Algunos estudios han indicado que el desarrollo de HGNA puede estar asociado con un consumo excesivo de fructosa en la dieta; sin embargo, una revisión sistemática de estudios en humanos publicada en 2014<sup>(6)</sup> examinó el efecto de diferentes cantidades y formas de fructosa en la dieta sobre la incidencia o prevalencia de HGNA y los índices de salud hepática en humanos. La asociación aparente entre los índices de salud hepática y la ingesta de fructosa o sacarosa parece confundirse por la ingesta excesiva de energía. Por esta razón, los autores concluyen que la evidencia disponible no es lo suficientemente sólida como para sacar conclusiones sobre los efectos del consumo de fructosa, JMAF o sacarosa.

Una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos de alimentación controlados, publicado en 2014<sup>(31)</sup>, que evaluaba el efecto del consumo de fructosa en los marcadores de HGNA, llegó a una conclusión similar: el intercambio isocalórico de fructosa por otros carbohidratos no generó cambios en los marcadores de HGNA. Sin embargo, el consumo de fructosa asociado con un exceso de energía en dosis extremas generó alteraciones en los marcadores hepáticos, un efecto que puede atribuirse más al exceso de energía que a la fructosa en sí.

Otra publicación del 2013<sup>(10)</sup>, cuestionable por un posible conflicto de interés con la industria, asegura que la fructosa es segura en los niveles típicos de consumo, pero puede producir efectos metabólicos adversos cuando se abusa, como ocurre con la mayoría de los nutrientes. Esta postura también es aceptada por una revisión publicada el mismo año<sup>(32)</sup>.

Por otro lado, una revisión del 2015<sup>(8)</sup> hace un recuento de estudios de intervención dietética con diferente composición, por ejemplo, dietas bajas en carbohidratos *vs.* dietas bajas en grasas o altas en carbohidratos con distintos resultados vinculados a la salud hepática, pero sin especificar el tipo de carbohidrato

involucrado. Esto podría ser confuso a la hora de interpretar los resultados.

La evidencia disponible de estudios epidemiológicos y de intervención dietética controlada en humanos que fueron consultados<sup>(33,34)</sup> podría no ser consistente en relación con la hipótesis de que la fructosa en cantidades isocalóricas provoque una mayor acumulación de grasa en el hígado que otros nutrientes altos en energía, por lo que no respalda conclusiones definitivas; aunque algunos estudios observacionales demuestran claramente que la fructosa tiene potencial lipogénico (Tabla 1). El metabolismo hepático de la fructosa produce rápidamente precursores de gluconeogénesis y lipogénesis y, en consecuencia, la ingesta de fructosa aumenta los niveles de TG en plasma y promueve la LDN hepática<sup>(35)</sup>. Esta contribuye de manera importante a los lípidos intrahepáticos en el HGNA, lo que sugiere que el consumo excesivo de fructosa a largo plazo puede promover mecanismos que impulsen el desarrollo de esta entidad.

Teniendo en cuenta que la fructosa tendría un papel importante en el desarrollo y la progresión del HGNA,

sería lógico pensar que las intervenciones en alimentación tendientes a bajar el aporte de fructosa podrían tener un efecto beneficioso sobre la acumulación de grasa del hígado. Un ensayo clínico doble ciego aleatorizado<sup>(36)</sup> publicado en 2021 investigó los efectos de la restricción de fructosa en el contenido de lípidos intrahepáticos utilizando un grupo control isocalórico. Como resultado principal encontraron que luego de 6 semanas de restricción de fructosa, hubo una disminución pequeña pero estadísticamente significativa en el contenido de lípidos intrahepáticos en comparación con el grupo control. Sin embargo, el resto de la evidencia al respecto está limitada a ensayos no controlados y algunos otros estudios en población adolescente. A pesar de ello, los estudios de intervención descritos<sup>(21-37)</sup> sugieren que la restricción de fructosa a corto plazo reduce la LDN y la grasa hepática.

Dado que ni la sacarosa ni la fructosa son un componente esencial de la alimentación ni necesarios para la salud humana y que las pautas dietéticas recomiendan limitar los azúcares agregados a no más del 5 % al 10 % de las calorías diarias<sup>(38)</sup>, se deberían aunar esfuerzos

**Tabla 1. Resumen de la evidencia científica de mayor calidad**

Autor	Metodología	Resultados	Conclusiones
Chung et al., 2014 <sup>(6)</sup>	<p><b>Diseño:</b> revisión sistemática y metaanálisis. (6 observacionales y 21 estudios de intervención).</p> <p><b>Intervención:</b> fructosa libre, fructosa total, sacarosa, JMAF y bebidas azucaradas (si la cantidad absoluta de fructosa o sacarosa se cuantificó e informó en el artículo original). Los resultados de interés fueron un diagnóstico de HGNA según lo definido por estudios originales e índices predeterminados de salud hepática.</p> <p><b>Objetivo:</b> realizar una revisión sistemática de la literatura para evaluar los datos relacionados con la ingesta de fructosa como monoglicérido o diglicérido y los índices de salud hepática en humanos.</p>	<p><b>Observacionales:</b> 4 de estos estudios informaron consistentemente que una mayor ingesta de fructosa y sacarosa en la dieta se asoció con mayores riesgos de desarrollo o progresión de HGNA; aunque la ingesta de sacarosa no se asoció con índices de salud hepática en un estudio transversal en niños y un estudio de cohorte prospectivo en adultos.</p> <p><b>De intervención:</b> las dietas hipercalóricas de fructosa aumentaron significativamente los lípidos intrahepáticos en comparación con el consumo de una dieta de mantenimiento de peso. En cuanto a la ingesta de fructosa isocalórica en adultos, no hubo evidencia suficiente para llegar a una conclusión sobre los efectos en los índices hepáticos sobre la base de un solo estudio. En cuanto al JMAF, solo un ECA abordó la temática, por lo que no se pueden sacar conclusiones. En cuanto a las dietas hipocalóricas en fructosa sobre la progresión de HGNA tampoco se pudo sacar conclusiones por evidencia insuficiente.</p>	<p>Los datos fueron escasos, de baja calidad y heterogéneos (diferentes comparaciones de exposición).</p> <p>La evidencia disponible no es lo suficientemente sólida (alto riesgo de sesgos) como para sacar conclusiones sobre los efectos del consumo de fructosa y JMAF en el HGNA.</p> <p>La evidencia actual no permite discernir las asociaciones entre el exceso de peso corporal, la ingesta de monosacáridos de fructosa o sacarosa y el HGNA.</p>

**Tabla 1. Resumen de la evidencia científica de mayor calidad**  
(continuación)

Autor	Metodología	Resultados	Conclusiones
Chiu et al., 2014 <sup>(31)</sup>	<p><b>Diseño:</b> revisión sistemática y metaanálisis de ensayos de alimentación controlados.</p> <p><b>Intervención:</b> total de 13 ensayos en 260 participantes sanos.</p> <p>7 ensayos isocalóricos en los que la fructosa se intercambió isocalóricamente por otros carbohidratos, y 6 ensayos hipercalóricos en los que la dieta se complementó con un exceso de energía (+21 %-35 % de energía) a partir de dosis altas de fructosa (+104-220 g/día).</p> <p><b>Objetivo:</b> determinar el efecto de la fructosa en los marcadores de HGNA, IHCL y ALT.</p>	<p><b>Efecto de la fructosa en IHCL en ensayos isocalóricos:</b> los análisis agrupados primarios no mostraron ningún efecto de la fructosa en IHCL (diferencia de medias estandarizada = -0,09 (IC del 95 %: -0,36-0,18), <math>p = 0,51</math>), sin evidencia de heterogeneidad entre estudios (<math>I^2 = 0 \%</math>, <math>p = 0,95</math>).</p> <p><b>Efecto de la fructosa en IHCL en pruebas hipercalóricas:</b> los análisis agrupados primarios mostraron que la fructosa aumentó la IHCL (diferencia de medias estandarizada = 0,45 (IC del 95 %: 0,18-0,72), <math>p = 0,001</math>), aunque hubo una heterogeneidad significativa entre los estudios (<math>I^2 = 55 \%</math>, <math>p = 0,07</math>).</p> <p><b>Efecto de la fructosa sobre la ALT en ensayos isocalóricos:</b> los análisis agrupados primarios no mostraron ningún efecto de la fructosa sobre la ALT (DM = 0,15 (IC del 95 %: -1,51 a 1,82), <math>p = 0,86</math>), sin pruebas significativas de heterogeneidad entre estudios (<math>I^2 = 0 \%</math>, <math>p = 0,97</math>).</p> <p><b>Efecto de la fructosa sobre la ALT en ensayos hipercalóricos:</b> los análisis primarios mostraron un efecto significativo de aumento de ALT (DM = 4,94 (IC del 95 %: 0,03-9,85), <math>p = 0,05</math>), con pruebas significativas de heterogeneidad entre estudios (<math>I^2 = 78 \%</math>, <math>p = 0,003</math>).</p>	<p>El intercambio isocalórico de fructosa por otros carbohidratos no induce cambios en el HGNA en participantes sanos. La fructosa, que proporciona un exceso de energía en dosis extremas, aumenta el IHCL y la ALT. Sin embargo, no se puede excluir la confusión por exceso de energía en los ensayos hipercalóricos, de modo que el efecto inductor de HGNA observado es más atribuible al exceso de energía que a la fructosa misma.</p> <p>Otras fuentes de incertidumbre incluyen el pequeño número de ensayos disponibles, así como los tamaños de muestra relativamente pequeños. Se requieren ensayos más grandes, más largos y de mayor calidad sobre el efecto de la fructosa en los cambios histopatológicos del HGNA.</p>
Simons et al., 2020 <sup>(36)</sup>	<p><b>Diseño:</b> ensayo controlado aleatorio doble ciego.</p> <p><b>Intervención:</b> N=44 (intervención n=16/control n=21) dieta restringida en fructosa con asesoramiento profesional durante 6 semanas.</p> <p>El grupo de control recibió suplementos de fructosa en polvo para lograr una ingesta de fructosa similar a la inicial, el grupo de intervención mantuvo la restricción de fructosa y recibió glucosa en polvo para permitir una comparación isocalórica.</p> <p>La ingesta dietética se evaluó con un registro de alimentos de 3 días junto con una entrevista personal realizada por el investigador. Se realizó resonancia magnética para determinar el contenido de LIH al inicio y al final.</p> <p><b>Objetivo:</b> investigar los efectos de la restricción de fructosa en el contenido LIH.</p>	<p>37 participantes completaron el protocolo del estudio. Después de 6 semanas de restricción de fructosa, el contenido de LIH disminuyó en ambos brazos de tratamiento.</p> <p>La reducción en el contenido del LIH fue significativamente mayor en el grupo de intervención, aunque pequeña (diferencia entre el cambio desde el inicio: -0,7 %, IC del 95 %: -2,0 %, -0,03 %).</p> <p>Debido a que el IMC inicial y el contenido de LIH tendieron a ser más altos en el grupo de intervención, se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar el impacto del mismo en la medida de resultado primaria. Esta no tuvo efectos sustanciales en la medida de resultado primaria.</p>	<p>La restricción de fructosa de 6 semanas <i>per se</i> produce una disminución pequeña, pero estadísticamente significativa en el contenido de LIH en individuos adultos con sobrepeso con un índice de hígado graso alto en comparación con un grupo de control isocalórico.</p>

**Tabla 1. Resumen de la evidencia científica de mayor calidad**  
(continuación)

Autor	Metodología	Resultados	Conclusiones
Ouyang et al., 2008 <sup>(7)</sup>	<p><b>Diseño:</b> estudio observacional de casos y controles.</p> <p><b>Intervención:</b> se obtuvo un historial dietético, análisis bioquímico en suero y análisis de tejido hepático emparejados de pacientes con evidencia de HGNA comprobada por biopsia (n=49) y controles (n=24) emparejados por sexo, edad (<math>\pm 5</math> años) e índice de masa corporal (<math>\pm 3</math> puntos). Se realizó la estimación conservadora del consumo diario de fructosa en la dieta por autoinforme del número de porciones y la frecuencia de consumo de bebidas que contienen fructosa.</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar si existe una mayor ingesta de fructosa en personas con HGNA y si la fructosa se correlaciona con las características del síndrome metabólico.</p>	<p>Los pacientes con HGNA comprobado por biopsia (n=49) habían aumentado el consumo diario de JMAF o bebidas azucaradas en comparación con sus controles emparejados (n=24) (365 kcal/día vs. 170 kcal/día, ingesta de fructosa, <math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>En comparación con los controles emparejados, los pacientes con HGNA tenían características del síndrome metabólico. Los niveles de colesterol plasmático fueron más altos en los grupos HGNA en comparación con los controles hepáticos no esteatósicos (<math>p &lt; 0,05</math>), mientras que se observó una tendencia similar para los triglicéridos séricos (<math>p &lt; 0,05</math>).</p>	<p>Los resultados plantean la posibilidad de que el aumento de la ingesta de fructosa pueda tener un papel protagónico en la patogénesis de HGNA.</p>

ALT: alanina-aminotransferasa; DM: dieta mediterránea; ECA: ensayo clínico aleatorizado; IC: intervalo de confianza; IHCL: lípidos intrahepatocelulares; LIH: lípidos intrahepáticos. Adaptado de <sup>(6, 7, 31, 36)</sup>.

para reducir el consumo de azúcares añadidos en la población general. Estrategias de políticas públicas para limitar el consumo de bebidas azucaradas, como campañas de concientización pública, etiquetas de advertencia y accesibilidad limitada, podrían contribuir a la reducción del consumo<sup>(39)</sup>. Las reducciones son particularmente importantes para los niños y adolescentes en edad escolar, en quienes la ingesta diaria de azúcar agregada a través de bebidas azucaradas, golosinas y productos de pastelería es alarmante<sup>(40)</sup>.

## CONCLUSIONES

El patrón de consumo de fructosa ha ido en aumento en los últimos años, principalmente a partir del consumo de sacarosa y el jarabe de maíz de alta fructosa, utilizado como edulcorante por la industria alimentaria.

Si bien la evidencia disponible podría no ser consistente en relación con la hipótesis de que la fructosa en cantidades isocalóricas provoque una mayor acumulación de grasa en el hígado que otros nutrientes altos en energía, algunos estudios observacionales demuestran el claro papel lipogénico de esta. El metabolismo hepá-

tico de la fructosa produce rápidamente precursores de gluconeogénesis y lipogénesis y, en consecuencia, el consumo de fructosa aumenta los niveles de TG en plasma y promueven la LDN hepática. Esta contribuye de manera importante a los lípidos intrahepáticos en HGNA, lo que sugiere que el consumo excesivo de fructosa a largo plazo puede promover mecanismos que impulsen el desarrollo de esta entidad.

Resulta difícil resumir las causas dietéticas de HGNA a una sola causa debido a que, en general, se desarrolla en personas con enfermedades crónicas no transmisibles como diabetes, obesidad e hipertensión.

A pesar de que la evidencia no es del todo concluyente sobre la disminución del consumo de fructosa como tratamiento para el HGNA, la limitación de azúcares agregados podría contribuir a minimizar el consumo de fructosa como parte de los cambios de alimentación y de estilo de vida que algunos autores sugieren. Por otro lado, se necesitan grandes estudios prospectivos y ensayos controlados que evalúen la relación entre la fructosa y el HGNA, así como también intervenciones clínicas y educativas hacia la población para regular o reducir el consumo de fructosa.

## Agradecimientos

A Victoria Nastasi y Lucía de Nobili por sus correcciones y aportes.

## Declaración de autoría

A. Gobea Alcoba y M. F. Crespi contribuyeron igualmente con la concepción y diseño de la investigación, la adquisición, análisis e interpretación de los datos, y redactaron el manuscrito. Todos los autores revisaron el manuscrito, acordaron ser plenamente responsables de garantizar la integridad y precisión del trabajo, y leyeron y aprobaron el manuscrito final.

## Declaración de conflicto de intereses

Las autoras no declaran conflictos de intereses.

## Financiamiento

El presente estudio no tuvo financiación.

## Referencias bibliográficas

- Fassio E, Dirchwolf M, Barreyro FJ. Guía de diagnóstico y tratamiento del hígado graso no alcohólico. Asociación argentina para el estudio de las enfermedades del hígado, año 2019. Medicina (B. Aires). 2020;80(4):371-87.
- Zago L, Zugasti B, Zuleta Á, De la Plaza M. Análisis crítico del consumo de fructosa. Parte 2. Efectos metabólicos y traducción clínica del exceso de fructosa. Actual nutr. 2017;18(4):129-42.
- DiNicolantonio JJ, Subramonian AM, O'Keefe JH. Added fructose as a principal driver of non-alcoholic fatty liver disease: a public health crisis. Open Heart. 2017;4(2):e000631. doi: 10.1136/openhrt-2017-000631
- Alwahsh SM, Gebhardt R. Dietary fructose as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Arch Toxicol. 2017;91(4):1545-63. doi: 10.1007/s00204-016-1892-7
- Riveros MJ, Parada A, Pettinelli P. Fructose consumption and its health implications; fructose malabsorption and nonalcoholic fatty liver disease. Nutr Hosp. 2014; 29(3):491-9. doi: 10.3305/nh.2014.29.3.7178
- Chung M, Ma J, Patel K, Berger S, Lau J, Lichtenstein AH. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2014;100(3):833-49. doi: 10.3945/ajcn.114.086314
- 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(6):993-9. doi: 10.1016/j.jhep.2008.02.011
- Basaranoglu M, Basaranoglu G, Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: fructose as a weapon of mass destruction. Hepatobiliary Surg Nutr. 2015;4(2):109-16. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05
- Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Sentürk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2013;19(8):1166-72. doi: 10.3748/wjg.v19.i8.1166
- White JS. Challenging the fructose hypothesis: new perspectives on fructose consumption and metabolism. Adv Nutr. 2013;4(2):246-56. doi: 10.3945/an.112.003137
- Bantle JP. Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes. J Nutr. 2009;139(6):1263S-68S. doi: 10.3945/jn.108.098020
- Spruss A, Bergheim I. Dietary fructose and intestinal barrier: potential risk factor in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. J Nutr Biochem. 2009;20(9):657-62. doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.05.006
- Walker RW, Dumke KA, Goran MI. Fructose content in popular beverages made with and without high-fructose corn syrup. Nutrition. 2014;30(7-8):928-35. doi: 10.1016/j.nut.2014.04.003
- Bray GA, Popkin BM. Calorie-sweetened beverages and fructose: what have we learned 10 years later: Beverages 10 years later. Pediatr Obes. 2013;8(4):242-8. doi: 10.1111/j.2047-6310.2013.00171.x
- Bray GA. Energy and fructose from beverages sweetened with sugar or high-fructose corn syrup pose a health risk for some people. Adv Nutr. 2013;4(2):220-5. doi: 10.3945/an.112.002816
- Loza-Medrano SS, Baiza-Gutman LA, Ibáñez-Hernández MÁ, Cruz-López M, Díaz-Flores M. Molecular alterations induced by fructose and its impact on metabolic diseases. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2019;56(5):491-504.
- Carvalho P, Carvalho E, Barbosa-da-Silva S, Mandarim-de-Lacerda CA, Sol M del. NAFLD e ingesta de fructosa em altas concentrações: uma revisão de la literatura. Int j morphol. 2017;35(2):676-83. doi: 10.4067/S0717-95022017000200047
- Moreira AS. Dietas ricas em gordura, frutose e sacarose: alterações no fígado [Internet] [Tesis]. Río de Janeiro: Universidad del Estado del Río de Janeiro; 2014. Disponible en: <https://www.bdt.uerj.br:8443/bitstream/1/7780/1/Alini%20Schultz%20Moreira%20Tese%20completa.pdf>
- Ahadi M, Molooghi K, Masoudifar N, Namdar AB, Vossoughinia H, Farzanehfar M. A review of non-alcoholic fatty liver disease in non-obese and lean individuals. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(6):1497-507. doi: 10.1111/jgh.15353
- Samuel VT. Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. Trends Endocrinol Metab. 2011;22(2):60-5. doi: 10.1016/j.tem.2010.10.003

21. Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2017;9(9):981. doi: 10.3390/nu9090981
22. Jegatheesan P, De Bandt J-P. Fructose and NAFLD: The multifaceted aspects of fructose metabolism. *Nutrients*. 2017;9(3):230. doi: 10.3390/nu9030230
23. Mundi MS, Velapati S, Patel J, Kellogg TA, Abu Dayyeh BK, Hurt RT. Evolution of NAFLD and its management. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(1):72-84. doi: 10.1002/ncp.10449
24. Neuschwander-Tetri BA. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(4):446-52. doi: 10.1097/MCO.0b013e328361c4d1
25. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063-75. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019
26. Jin R, Vos MB. Fructose and liver function--is this behind nonalcoholic liver disease? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(5):490-5. doi: 10.1097/MCO.0000000000000203
27. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int*. 2017;37(7):936-49. doi: 10.1111/liv.13435
28. 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;8:1159. doi: 10.3389/fimmu.2017.01159
29. Botezelli JD, Moura RF de, Rossi CDA, Dalia RA, Cambri LT, Mello MAR. Fructose Consumption and physical exercise, the impact on metabolic syndrome. *Motriz rev. educ. fis*. 2009;16(1):231-9.
30. Muriel P, López-Sánchez P, Ramos-Tovar E. Fructose and the liver. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6969. doi: 10.3390/ijms22136969
31. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(4):416-23. doi: 10.1038/ejcn.2014.8
32. Ha V, Jayalath VH, Cozma AI, Mirrahimi A, de Souza RJ, Sievenpiper JL. Fructose-containing sugars, blood pressure, and cardiometabolic risk: a critical review. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(4):281-97. doi: 10.1007/s11906-013-0364-1
33. Vos MB, Lavine JE. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;57(6):2525-31. doi: 10.1002/hep.26299
34. Tappy L, Lê K-A. Does fructose consumption contribute to non-alcoholic fatty liver disease? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(6):554-60. doi: 10.1016/j.clinre.2012.06.005
35. Cantoral A, Contreras-Manzano A, Luna-Villa L, Batis C, Roldán-Valadez EA, Ettinger AS, et al. Dietary sources of fructose and its association with fatty liver in Mexican young adults. *Nutrients*. 2019;11(3):522. doi: 10.3390/nu11030522
36. Simons N, Veeraiyah P, Simons PIHG, Schaper NC, Kooi ME, Schrauwen-Hinderling VB, et al. Effects of fructose restriction on liver steatosis (FRUITLESS); a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(2):391-400. doi: 10.1093/ajcn/nqaa332
37. Gugliucci A, Rodríguez-Mortera R. Fructosa, un factor clave modificable en la patogenia del síndrome metabólico, la esteatosis hepática y la obesidad. *Rev. Méd. Urug*. 2020;36(4):204-33. doi: 10.29193/rmu.36.4.10
38. Chiu S, Mulligan K, Schwarz J-M. Dietary carbohydrates and fatty liver disease: de novo lipogenesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(4):277-82. doi: 10.1097/MCO.0000000000000469
39. DiStefano JK. Fructose-mediated effects on gene expression and epigenetic mechanisms associated with NAFLD pathogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(11):2079-90. doi: 10.1007/s00018-019-03390-0
40. Ministerio de Salud de la Nación. 2º Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) Indicadores priorizados [Internte]. 2019 [citado el 14 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/2deg-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-indicadores-priorizados>