

**Artículo original**

## **EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUCTOSA SOBRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ÁCIDO ÚRICO, COLESTEROL Y TRIACILGLICÉRIDOS EN RATAS**

**Nanne Echandi, Clara; Rojas Umaña, Ernesto y Granados Zúñiga, Jorge.**

Departamento de Bioquímica, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San Pedro, Costa Rica.

**Resumen:** El consumo de fructosa se ha venido incrementando en los últimos años y se ha recomendado en diabéticos. Sin embargo, también se ha sugerido investigar más a fondo el efecto metabólico de la ingestión aumentada de este monosacárido en la dieta. Así mismo, se ha indicado que suplementos alimenticios como la lecitina podrían tener efectos beneficiosos en el perfil metabólico del individuo. El objetivo de esta investigación consistió en evaluar el efecto que tiene el consumo de fructosa sobre los niveles de colesterol, triacilglicéridos y ácido úrico plasmáticos en ratas de laboratorio en un período de diez semanas, y el cambio que sobre este efecto produce el consumo adicional de lecitina. Se evaluaron dos concentraciones de fructosa adicionadas al agua de beber: 1,78 y 2,05 mg/dL, con o sin la suplementación adicional de 0,0424 mg/dL de lecitina, a diferentes grupos de cinco ratas macho cada uno. Al inicio del experimento, a las cinco y a las diez semanas se realizaron mediciones sanguíneas de los parámetros de interés. Los únicos cambios estadísticamente significativos observados fueron una reducción del colesterol y un aumento del ácido úrico en los animales que consumieron fructosa, así como una reducción en el ácido úrico en los que consumieron fructosa con lecitina.

**Palabras clave:** Fructosa, lecitina, ratas de laboratorio, ácido úrico, lípidos plasmáticos

Recibido: Julio 2009. Aceptado: Septiembre 2009. Publicado: Septiembre 2009.

**Abstract:** Fructose consumption has increased in recent years and it has been recommended for diabetic patients. In view of this fact, it has been suggested to do more research on the metabolic effects of the ingestion of high amounts of this monosaccharide in human diets. Additionally, it has been noted that feeding supplements like lecithin could have beneficial effects on the individual's metabolic profile. The objective of this research was to evaluate if fructose ingestion has effect on cholesterol, triglycerides, and uric acid plasmatic levels in laboratory rats through a 10 week period and to see if there is effect of additional consumption of lecithin. Two different concentrations of fructose were added to tap water: 1.78 and 2.05 mg/dL with or without the addition of lecithin (0.0424 mg/dL) and groups of 5 male rats for each treatment were used. At the start of the experiment and 5 and 10 weeks later, venous blood samples were taken from each rat and blood tests were performed. It was observed a reduction in cholesterol and an increase in uric acid in rats fed with fructose alone, and a reduction of uric acid in animals fed fructose and lecithin, all these results were statistically significant.

**Keywords:** Fructose, lecithin, laboratory rats, uric acid, plasmatic lipids

## Introducción

La fructosa está ampliamente distribuida en diversos productos vegetales y se encuentra en numerosas preparaciones industriales [1]. Aunque se ha señalado como aceptable el uso de cantidades limitadas de fructosa en personas normales y en pacientes diabéticos, se indica la necesidad de realizar estudios que determinen los efectos metabólicos de este edulcorante antes de poder recomendar su uso significativo en la dieta [2].

El metabolismo normal de la fructosa ocurre principalmente en el hígado, el músculo y, en menor grado, en el intestino delgado, eritrocitos, fibroblastos, riñón y cerebro [1, 3, 4]. Su metabolismo es diferente al de la glucosa, pues no requiere de insulina para ser incorporada en las células [5]. Se ha planteado que, debido a que la fructosa no estimula la

secreción de insulina, su consumo en alimentos y bebidas provoca un menor incremento en la insulinemia que el producido con alimentos ricos en glucosa; además, como la insulina estimula la liberación de leptina, el consumo de fructosa también reduce la leptina circulante. Lo anterior, aunado al hecho de que la fructosa se metaboliza a lípidos en el hígado con preferencia sobre la glucosa, puede incrementar la probabilidad de obesidad, resistencia a la insulina y alteraciones metabólicas [6].

Otros autores han afirmado que la fructosa es más lipogénica que la glucosa o el almidón, eleva el ácido úrico y el ácido láctico sanguíneos, y ocasiona un mayor incremento en los niveles de triacilglicéridos y colesterol en plasma, en comparación con otros carbohidratos presentes en la dieta [5]. Si a esto se suma

una dieta pobre en cobre, como suele ocurrir en las sociedades occidentales, se podría producir una combinación peligrosa con dietas altas en fructosa y bajas en cobre [7].

También se ha sugerido que el alto consumo de fructosa causa un aumento en la presión sanguínea, probablemente mediado por un aumento en el gasto cardiaco sin vasodilatación periférica compensatoria [8]. Así mismo, el consumo de este monosacárido podría contribuir a la patogénesis de la enfermedad del *hígado graso no alcohólico*, porque el agotamiento de ATP inducido por la fructosa promueve la necroinflamación hepática [9].

Se han efectuado trabajos utilizando animales de laboratorio sometidos a dietas ricas en fructosa bajo condiciones controladas, tratando de extrapolar a los seres humanos. Por ejemplo, en ratas, una dieta rica en fructosa ocasiona en dos semanas un incremento en los niveles de triacilglicéridos [10].

El objetivo de este estudio es determinar el efecto que produce el consumo de fructosa, y de fructosa combinada con lecitina sobre los niveles séricos de triacilglicéridos, colesterol y ácido úrico en ratas de laboratorio. Los únicos cambios estadísticamente significativos observados fueron una reducción en los niveles de colesterol y un aumento en ácido úrico en los animales que consumieron fructosa, así como una reducción del ácido úrico en las que ingirieron fructosa con lecitina.

### Métodos y materiales

Se emplearon veintisiete ratas macho *Rattus rattus*, cepa Sprague-Dawley, con un peso promedio inicial de 155 g ( $\pm 16$  g)

y suministradas por la Unidad de Bioterios de la Universidad de Costa Rica. Se mantuvieron en una sala adaptada con un ciclo de doce horas de luz y doce horas de oscuridad, en jaulas individuales de acero inoxidable, con disponibilidad ad libitum de agua y alimento concentrado especial para roedores, fabricado por Piensos S.A. Serán mantenidos en condiciones estándar de Laboratorio según la Ley 7451 de Bienestar de los Animales (1994) y la Guía del Ministerio de Ciencia y Tecnología sobre el Cuidado y uso de animales de Laboratorio (1996).

En cada jaula se colocó una botella para el agua, de 750 mL, con un dispositivo plástico que le permitía al animal ingerir agua según sus necesidades.

Los animales se dividieron en cinco grupos, cada uno de los cuales recibió durante cuatro meses un tratamiento diferente en el agua de beber, como se indica en el cuadro 1. Se utilizó fructosa cristalina de la casa Stee y lecitina granulada adquirida en el establecimiento de Biosalud, Centro Comercial Plaza del Sol, en Curridabat, San José, Costa Rica.

Todas las ratas se pesaron al inicio de las pruebas, y se midió el volumen de líquido en los bebederos cada veinticuatro horas, con el fin de determinar el consumo diario de cada rata bajo cada tratamiento. Una vez por semana se pesaron todos los animales. Un mes después de empezado el tratamiento, se privó a las ratas de alimento por un período de dieciocho horas, se sangraron del rabo (anestesiándolas levemente con éter en un frasco tapado) y, posteriormente, se separó el plasma de los componentes celulares por centrifugación.

**Cuadro 1.** Tratamientos aplicados en el agua de beber a cinco grupos de ratas Sprague-Dawley

Grupo	N	Tratamiento
1	5	100 mL de agua
2	5	1,78 mg fructosa/mL en 100 mL de agua
3	6	2,05 mg fructosa/mL en 100 mL de agua
4	6	1,78 mg de fructosa y 0,0424 mg de lecitina/mL en 100 mL de agua
5	5	2,05 mg de fructosa y 0,0424 mg de lecitina/mL en 100 mL de agua

El sangrado se repitió a las cinco y a las diez semanas de iniciado el tratamiento. Se determinó la concentración plasmática de ácido úrico, colesterol total y triacilglicéridos utilizando los kits de reactivos enzimáticos de Laboratorios Tico Lab, San José, Costa Rica, los cuales emplean una reacción de punto final con lectura de absorbancia a 520 nm.

Los resultados de concentración de ácido úrico, colesterol y triacilglicéridos se obtuvieron en mg/dL. Por medio de un análisis de varianza de medidas repetidas y grupos independientes (Anova, con el paquete estadístico SPSS®, versión 13.0), se determinó si existían diferencias respecto a los grupos experimentales entre sí y respecto a la duración del

experimento tomando como variables dependientes colesterolemia, triacilgliceridemia y uricemia. Se realizaron análisis de seguimiento (post hoc) cuando se encontraron interacciones estadísticamente significativas. La significancia se estableció a priori en  $p < 0,05$ . También se calculó el porcentaje de cambio mediante la fórmula  $(xf-xi)/xi * 100$ , donde xi es el valor de la variable por estudiar en la fecha inicial, y xf es el valor de la variable en la fecha final, es decir, a las cinco o diez semanas.

## Resultados

Los pesos promedios de las ratas al inicio del estudio, a las 5 y a las 10 semanas fueron, respectivamente: 155 g ( $\pm 16$ ), 347 ( $\pm 31$ ) y 398 ( $\pm 34$ ), sin que se observaran diferencias significativas entre los grupos de animales. En cuanto a los parámetros sanguíneos, a continuación se presentan los resultados expresados en cambio relativo (%) respecto a los valores iniciales. Las diferencias son significativas incluso para un  $p < 0,01$ , y los tratamientos se refieren a los indicados en el cuadro 1.

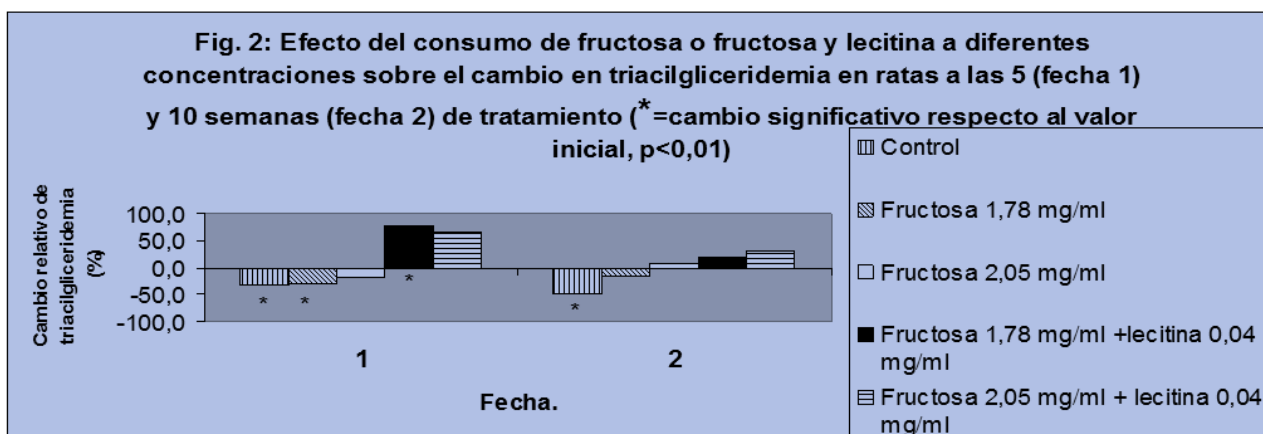
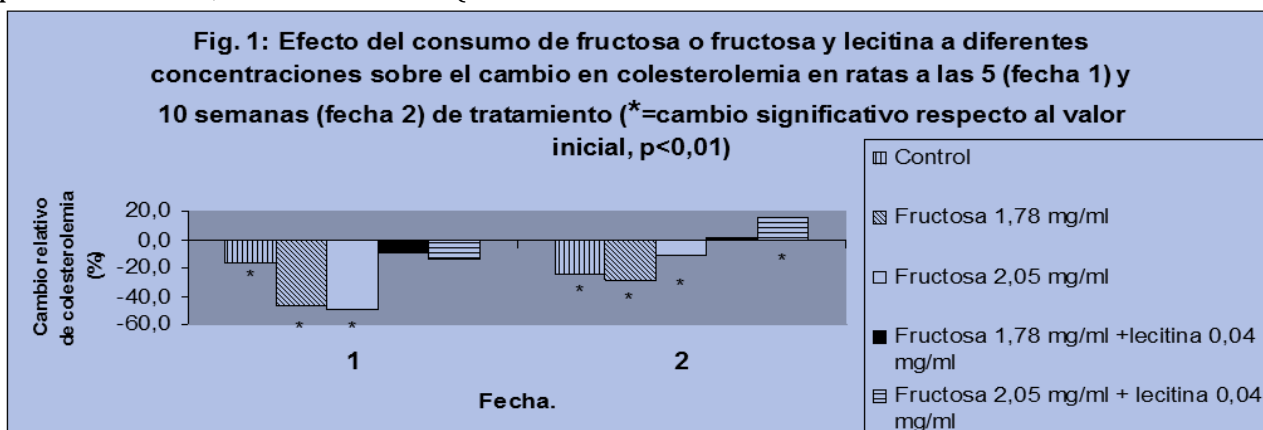
**Colesterolemia (Col) (fig. 1):** en las ratas control se registró una disminución significativa al comparar la colesterolemia inicial con las de la semana 5 (-16,3%) y la 10 (-24,3%). Sin embargo, la mayor reducción se observó en las ratas que recibieron el tratamiento 3 (fructosa 2,05 mg/mL) a las cinco semanas (-48,7%); a la semana 10, esta siguió siendo significativa pero de menor magnitud (-11%). El siguiente tratamiento en importancia, a juzgar por la disminución relativa en los parámetros observados, fue el 2 (fructosa 1,78 mg/mL), el cual produjo reducciones significativas a las semanas 5 (-46,6%) y a la 10 (-28,3%). De los tratamientos con fructosa más lecitina, ninguno redujo de

modo significativo la colesterolemia, sino que, incluso, se produjo un incremento significativo con el tratamiento 5 (fructosa 2,05 mg/mL + lecitina 0,04 mg/mL) en la semana 10 (+16,1%).

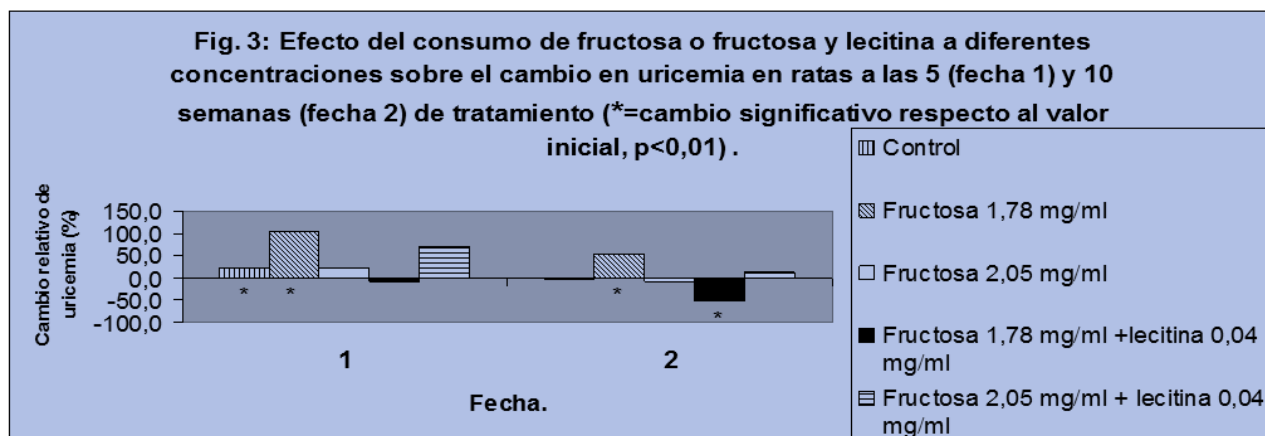
**Triacilgliceridemia (TAG) (fig. 2):** en las ratas control, se observó una disminución significativa entre la triacilgliceridemia inicial y las de la semana 5 (-31,3%) y la 10 (-49,0%). Aunque el tratamiento 2 (fructosa 1,78 mg/dL) también redujo significativamente este parámetro a la semana 5 (-29%), la disminución no fue tan alta como en los animales control. Ningún otro tratamiento redujo de manera significativa la triacilgliceridemia; por el contrario, el tratamiento 4 (fructosa

1,78 mg/mL + lecitina 0,04 mg/mL) la incrementó significativamente a las cinco semanas (+77,3%).

**Uricemia (URI) (Fig. 3):** este parámetro se incrementó significativamente en las ratas control a las cinco semanas (+22,9%), pero los mayores incrementos significativos ocurrieron con el tratamiento 2 (fructosa 1,78 mg/mL) a las cinco y diez semanas (+100 y +52,6%, respectivamente). La única disminución significativa se produjo con el tratamiento 4 (fructosa 1,78 mg/mL + lecitina 0,04 mg/mL) a las diez semanas (-51,9%).







En conjunto, durante el período de estudio se observó que el consumo de fructosa en cualquiera de las dos concentraciones produjo una disminución estadísticamente significativa y mayor que la observada en las ratas control en el nivel de colesterol. Además, el consumo de fructosa a una concentración de 1,78mg/dL ocasionó un aumento estadísticamente significativo y mayor que el observado en las ratas control en el ácido úrico. Ningún tratamiento produjo una disminución significativa en los triacilglicéridos mayor que la observada en las ratas control.

Los mayores efectos estadísticamente significativos producidos por alguno de los tratamientos con lecitina fueron: aumento transitorio en triacilglicéridos a la semana 5, el cual desaparece a la semana 10, cuando la lecitina se consumió con 1,78 mg/mL de fructosa, y la disminución tardía del ácido úrico a la semana 10 con el mismo tratamiento. Es decir, el consumo de fructosa redujo el colesterol y aumentó el ácido úrico sin modificar los triacilglicéridos, y el consumo de fructosa con lecitina redujo el ácido úrico.

## Discusión

En este estudio, se observó que el consumo de fructosa produjo una reducción significativa en los niveles de colesterol sanguíneo, sin producir un aumento en los triacilglicéridos (figs. 1 y 2).

Nandhini et al. [11] hallaron que las ratas alimentadas con dietas ricas en fructosa presentan reducciones en la concentración plasmática de HDL-colesterol, lo cual atribuyen a una reducción en la actividad de las lipoproteín lipasas y las aciltransferasas de lecitina y colesterol (LCAT) plasmáticas y hepáticas. También señalan una disminución en la concentración de colesterol libre, que relacionan con la reducción en la actividad de la hidrolasa colesterol éster. Cuando la actividad de LCAT se reduce, el colesterol no se transporta hacia el plasma y se acumula en los tejidos [12].

La ausencia de un aumento en los triacilglicéridos se opone a lo señalado por otros autores. Por ejemplo, Nandhini et al. [11] encontraron que dietas isocalóricas ricas en fructosa incrementan la formación de glicerol-3-fosfato y, con ello, la esterificación y los niveles de triacilglicéridos. Un efecto atenuante

sobre la hipertriacilgliceridemia inducida por dietas ricas en fructosa en ratas se halló al adicionar carnitina [13], lo cual se atribuye a un incremento en la oxidación de los ácidos grasos en detrimento de la esterificación a triacilglicéridos.

Hellerstein [14] indica que, en sujetos sanos, los azúcares con fructosa son los que inducen una mayor hipertrigliceridemia. Basciano et al. [15] plantean que la alimentación con soluciones al 32% de fructosa aumenta los niveles séricos de triacilglicéridos, lo cual se debe a que el metabolismo hepático de fructosa favorece la lipogénesis de novo.

También, se ha documentado el efecto potenciador de la fructosa sobre la lipemia posprandial en respuesta a comidas grasosas en el ser humano [16]. No obstante, en un estudio con ocho sujetos sanos voluntarios que consumieron un tercio del total de carbohidratos como fructosa o sacarosa durante catorce días, no hubo cambios significativos en el contenido de triacilglicéridos, colesterol, HDL-colesterol y LDL-colesterol [17]. Por otra parte, el aumento de la uricemia observado en este estudio concuerda con lo reportado por otros autores [18]. En este sentido, una de las enzimas claves en el metabolismo de la fructosa es la fructoquinasa, que, a diferencia de la glucoquinasa, es específica para la fructosa y no es retroinhibida por el producto, de manera que la fosforilación de concentraciones elevadas de fructosa en el hígado puede agotar el ATP, lo que a su vez puede inducir peroxidación lipídica e inflamación hepática.

El consumo incrementado de ATP tiene como consecuencia metabólica un aumento en la concentración de ADP, la cual va a dar origen a una rápida producción de ácido úrico [9]. Un efecto

similar aparece en la intolerancia hereditaria a la fructosa, en la cual, por una deficiencia en la aldolasa B, entre otras alteraciones se observa hiperuricemia debida al aumento en la degradación de nucleótidos de adenosina [1].

En este estudio, el aumento producido en la uricemia por la dieta rica en fructosa, se revertió en el otro grupo de ratas que ingirieron la misma concentración de fructosa, a la que se le adicionó además lecitina (fig. 3). La reversión de un efecto previamente producido por la fructosa, se ha indicado para otros nutrientes pero no para la lecitina.

Nandhini et al. [11] encontraron que la hipertrigliceridemia inducida por dietas ricas en fructosa es revertida por la suplementación simultánea con taurina, lo cual atribuyen a un aumento en la captación periférica de triacilglicéridos y al aumento en la actividad de la lipoproteína lipasa.

Wójcicki et al. [19] refieren que la administración oral de lecitina de soya produjo, en un grupo de 32 pacientes con hiperlipidemias primaria, una disminución significativa del 33% del colesterol total, y el nivel de LDL disminuyó un 38%, mientras que las HDL aumentaron significativamente un 46%. Estos autores concluyeron que la administración de lecitina proveniente de soya debiera usarse como prevención y tratamiento de la aterosclerosis.

Se ha observado un aumento en la actividad de fructoquinasa y de triosa quinasa en ratones sometidos a restricción calórica, aunque su consumo de fructosa sea bajo, lo cual incrementaría la gluconeogénesis hepática [20]. En un fenómeno que podría ser complementario al anterior, se ha sugerido que el glucagón

inhibiría la transcripción de aldolasa B y estimularía la de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa vía AMPc en cultivo de células hepáticas de rata [21].

Sin embargo, en ratas macho que consumieron fructosa se produjo un aumento en la actividad de la fructoquinasa, de la aldolasa B y de la triosa quinasa, mayor que en las alimentadas con almidón [5].

Los efectos globales obtenidos con seres humanos que consumen dietas ricas en fructosa son variados. En 1978 Koivisto [22] justificó el uso en pacientes diabéticos de la fructosa como edulcorante alternativo, dado que no se le han atribuido efectos adversos en los niveles sanguíneos de glucosa, colesterol y triacilglicéridos.

En estudios realizados con diabéticos que reciben diferentes cantidades de fructosa por períodos que van de dos a veinticuatro semanas, no se observaron cambios significativos en colesterol, LDL-colesterol, triacilglicéridos o ácido úrico [23, 24, 25, 26, 27, 28]. Además, se han señalado efectos positivos de la administración de fructosa a corto plazo; por ejemplo, en un estudio con seis sujetos sanos y ocho diabéticos tipo II que recibieron una infusión de 0,6 ó 1,8 mg/kg·min de fructosa durante seis horas, se observó una corrección parcial de la producción de glucosa en los pacientes diabéticos, mediada por estimulación de glucoquinasa [29].

No obstante, Gannon et al. [30], en un estudio con pacientes diabéticos tipo 2 no controlados que consumieron dietas con 35% de fructosa respecto al total de carbohidratos, observaron el mayor y más duradero aumento en el nivel de triacilglicéridos.

La Asociación Americana de Diabetes ha indicado que, aunque la fructosa produce una menor respuesta posprandial cuando sustituye la sacarosa o el almidón en la dieta, puede afectar de forma negativa los lípidos plasmáticos [31]. Igualmente, la fructosa administrada en forma de sacarosa promueve la obesidad más que la glucosa, porque la fructosa no estimula la termogénesis. Por ello, no se recomienda el uso de fructosa como edulcorante en diabéticos, lo cual no significa que deba evitarse su consumo natural en frutas, vegetales y otros alimentos [15].

Aeberli et al. [32] reportaron una disminución del tamaño de las partículas de LDL en niños de edad escolar con sobrepeso, relacionada con el consumo de bebidas con un alto contenido de fructosa. En conclusión, el único cambio significativo producido por el consumo de fructosa durante el período de estudio, fue una disminución en la colesterolemia. También hubo un incremento significativo en la uricemia, fenómeno no observado en los animales que consumieron fructosa más lecitina.

### **Agradecimiento**

Agradecemos a la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica por el apoyo al proyecto N° 422-A1-032.



## Referencias

1. Touati G, Brivet M, Ogier de Baulny H. Anomalies héréditaires du métabolisme du galactose et du fructose. *EMC-Pédiatrie* 2005; 2:151-61.
2. Olefsky JM, P Crapo. Fructose, xylitol, and sorbitol. *Diabetes Care* 1980; 3(2):390-3.
3. Funari VA, Herrera VLM, Freeman D, et al. Genes required for fructose metabolism are expressed in Purkinje cells in the cerebellum. *Molecular Brain Research* 2005; 142:115-22.
4. Roach J, Benyon, S. Lo esencial en metabolismo y nutrición. Trad. Diorki Servicios Integrales de Edición. Elsevier, Madrid. 2005, pp. 263.
5. Werman MJ, Bhatenas SJ. Fructose metabolizing enzymes in the rat liver and metabolic parameters: interactions between dietary copper, type of carbohydrates, and gender. *Journal of Nutritional Biochemistry* 1995; 6:373-9.
6. Langhans, W. Role of the liver in the control of glucose-lipid utilization and body weight. *Current Opinions on Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2003; 6(4):449-55.
7. Millo H, Werman MJ. Hepatic fructose-metabolizing enzymes and related metabolites: role of dietary copper and gender. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2000; 11:374-81.
8. Brown CM, AG Dulloo, G Yepuri, JP Montani. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294:R-730-R737.
9. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, et al. Fructose consumption as risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2008; 48:993-9.
10. Thorburn AW, Storlien LH, Jenkins AB, et al. Fructose-induced in vivo insulin resistance and elevated plasma triglyceride levels in rats. *American Journal of Clinical Nutrition* 1989; 49(6):1155-63.
11. Nandhini ATA, Balakrishnan SD, Anuradha CV. Taurine improves lipid profile in rats fed a high fructose-diet. *Nutrition Research* 2002; 22(3):343-54.
12. McLean J, Fielding C, Drayna D, et al. Cloning and expression of human lecithin-cholesterol acyltransferase cDNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1986; 83:2335-9.
13. Rajasekar P, Anuradha CV. Fructose-induced hepatic gluconeogenesis: effect of L-carnitine. *Life Sciences* 2007; 80:1176-83.
14. Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia: modifying factors and implications for cardiovascular risk. *Current Opinion in Lipidology* 2002; 13(1):33-40.
15. Basciano H, L Federico, K Adeli. Fructose, insulin resistance, and metabolic dislipidemia. *Nutrition & Metabolism* 2005; 2:5.
16. Lairon D, Play B, Jourdeuil-Rahmani D. Digestible and indigestible carbohydrates: interactions with postprandial lipid metabolism. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2007; 18:217-27.
17. Bossetti BM, LM Kocher, JF Moranz et al. The effects of physiologic amounts of simple sugars on lipoprotein, glucose, and insulin levels in normal subjects. *Diabetes Care* 1984; 7(4):309-12.
18. Nakagawa T. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006; 290: F625-F631.
19. Wójcicki J, Pawlik, A, Samochowiec, L, Kaldońska, M, Myśliwiec, Z. Clinical evaluation of lecithin as a lipid-lowering agent. *Phytotherapy Research* 1995; 9: 597-99.
20. Hagopian K, Ramsey JJ, Weindruch R. Fructose metabolizing enzymes from mouse liver: influence of age and caloric restriction. *Biochimica et Biophysica Acta* 2005; 1721:37-43.
21. Ito J, Kuzumaki T, Otsu K, et al. Hormonal regulation of aldolase B gene expression in rat primary cultured hepatocytes. *Archives of biochemistry and biophysics* 1997; 350:291-7.
22. Koivisto VA. Fructose as a dietary sweetener in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1978; 1(4):241-6.

23. Alles MS, NM de Roos, JC Bakx, et al. Consumption of fructooligosaccharides does not favourably affect blood glucose and serum lipid concentrations in patients with type 2 diabetes. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 69:64-9.
24. Anderson JW, LJ Story, NC Zettwoch, et al. Metabolic effects of fructose supplementation in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1989; 12(5):337-44.
25. Bantle JP, JE Swanson, W Thomas et al. Metabolic effects of dietary fructose in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1992; 15(11):1468-76.
26. Crapo PA, OG Kolterman, RR Henry. Metabolic consequence of two-week fructose feeding in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1986; 9(2):111-19.
27. Grigoresco C, SW Rizkalla, P Halfon et al. Lack of detectable deleterious effects on metabolic control of daily fructose ingestion for 2 mo in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1988; 11(7):546-50.
28. Malerbi DA, ES Paiva, AL Duarte et al. Metabolic effects of dietary sucrose and fructose in type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 1996; 19(11):1249-56.
29. Hawkins M, I Gabriely, R Wozniak et al. Fructose improves the ability of hyperglycemia per se to regulate glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:606-14.
30. Gannon MC, FQ Nuttall, SA Westphal et al. Acute metabolic response to high-carbohydrate, high-starch meals compared with moderate-carbohydrate, low-starch meals in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(10):1619-26.
31. American Diabetes Association (ADA) Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2003; 26:S51-S61.
32. Aeberli I, M Zimmermann, L Molinari et al. Fructose intake is a predictor of LDL particle size in overweight schoolchildren. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 86: 1174-1178.

### Correspondencia:

#### **Jorge Granados Zúñiga**

Departamento de Bioquímica.

Escuela de Medicina.

Universidad de Costa Rica.

Tel. 2511-4481

Correo electrónico: [jorge.granados@ucr.ac.cr](mailto:jorge.granados@ucr.ac.cr)