



Revista Chilena de Nutrición

ISSN: 0716-1549

sochinut@tie.cl

Sociedad Chilena de Nutrición,

Bromatología y Toxicología

Chile

Olguin B., María Catalina; Posadas R., Marta Delia; Revelant Z., Gilda Celina;
Labourdette P., Verónica; Marozzi T., Darío Oscar; Venezia N., María Rosa; Zingale V.,
María Isabel

Efectos del consumo elevado de fructosa y sacarosa sobre parámetros metabólicos en
ratas obesas y diabéticas

Revista Chilena de Nutrición, vol. 42, núm. 2, junio, 2015, pp. 151-156

Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46941117006>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Efectos del consumo elevado de fructosa y sacarosa sobre parámetros metabólicos en ratas obesas y diabéticas

Effects of a high fructose and sucrose intake on metabolic parameters in obese diabetic rats

ABSTRACT

The relationship between a high consumption of fructose-sweetened foods and obesity and its co-morbidities remains controversial. In this study the effects of three isocaloric and isolipidic diets containing different carbohydrates – fructose, sucrose and starch (AIN 93) – on biomass, abdominal fat depots, blood and liver lipid profile and hepatic histopathology in adult male IIMb/obese and diabetic rats were evaluated. Plasma cholesterol and triacylglycerol were significantly higher in fructose and sucrose groups, while liver lipids showed higher levels in the starch-fed group. There were no differences in hepatic histology in the three groups. The findings of this study support the hypothesis that sugar-rich diets –with fructose or sucrose - replacing starch in equivalent amounts produce similar effects in plasma glucose-lipid profile.

Key words: fructose, sucrose, metabolic parameters, obese-rats.

María Catalina Olguin B., (1)
 Marta Delia Posadas R. (2)
 Gilda Celina Revelant Z. (1)
 Verónica Labourdette P. (2)
 Darío Oscar Marinozzi T. (1)
 María Rosa Venezia N. (1)
 María Isabel Zingale V. (1)

(1) Cátedra de Bromatología Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina.
 (2) Cátedra de Biologíaº - Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina.

Dirigir la correspondencia a:
 Dra.
 María Catalina Olguin
 Cátedra de Bromatología
 Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas
 Suipacha 531 – Rosario S2002LRK
 Argentina
 Tel/Fax 54 341 4804598
 E-mail: molguin@fbioy.unr.edu.ar

Este trabajo fue recibido el 30 de Abril de 2014, aceptado con modificaciones el 15 de Octubre de 2014 y aceptado para ser publicado el 5 de Marzo de 2015.

INTRODUCCIÓN

El creciente consumo de azúcares en alimentos sólidos y en especial en bebidas analcohólicas que han reemplazado al agua, en particular en la población infantil y adolescente, y sus vínculos con la "epidemia" global de obesidad, es motivo de preocupación tanto de autoridades sanitarias nacionales como internacionales (1). Desde los años 80 la fructosa, principalmente como jarabe de maíz de alta fructosa (UMAF) en sus dos presentaciones más comunes: 42% o 55% de fructosa, ha ido reemplazando a otros edulcorantes nutritivos y representa en la actualidad más de 40% de la totalidad del consumo de éstos a nivel mundial (2).

La fructosa fue considerada durante mucho tiempo como un "azúcar para los diabéticos" dado el muy bajo índice glucémico (IG) de la misma: 23, comparado con el de la glucosa, IG: 100 y el hecho de no requerir insulina para su ingreso a las células. Sin embargo, al ir profundizando en el conocimiento del metabolismo de la fructosa esta supuesta

"ventaja" fue perdiendo sustento al demostrarse que del total de la fructosa absorbida a nivel intestinal un alto porcentaje es rápidamente derivado al hígado, donde se metaboliza para dar origen a glucosa -en más de un 50% de lo ingerido - lactato y ácidos grasos (3).

Las diferencias entre el metabolismo hepático de la glucosa y el de la fructosa, se encuentran básicamente en las primeras etapas; la mayor afinidad de la fructoquinasa por la fructosa comparada con la de la glucoquinasa por la glucosa, determina que cuando se dispone de una alta proporción de fructosa, se promueva a partir de esta última una mayor generación de triosafosfatos, para la síntesis de triacilgliceroles (TAG), acetil CoA derivada al ciclo de los ácidos tricarboxílicos y una intensa lipogénesis de novo (4). Los TAG sintetizados pueden ser derivados al plasma o permanecer como depósito intrahepático, dependiendo, en parte, del lapso en el que se han estado ingiriendo altos niveles de fructosa (5,6).

En el año 2004 los científicos Bray, Nielsen y Popkin publi-

caron en el American Journal of Clinical Nutrition un estudio en el que sugerían que el consumo de JMAF, en particular en bebidas sin alcohol, podría tener un importante papel en la creciente epidemia de obesidad que se estaba produciendo en los Estados Unidos de Norteamérica y otros países (7).

A partir de entonces numerosos trabajos han descrito una relación entre el incremento en la prevalencia de la obesidad y sus co-morbilidades con el consumo de alimentos ricos en fructosa, mayormente en la forma de JMAF. Entre los efectos perjudiciales de este azúcar sobre la salud se han reportado: sobrepeso, obesidad, resistencia insulínica, diabetes tipo 2, dislipidemias, hiperuricemia, hígado graso no alcohólico y daños renales (8-12). Algunos estudios han comparado los efectos de una alta ingesta de fructosa con aquellos generados por un excesivo consumo de alcohol (13-15). En contraposición, un importante número de trabajos, entre ellos varios meta análisis, concluye que los efectos del consumo elevado de la fructosa no son diferentes de los que se derivarían de una ingesta del mismo nivel de otros azúcares, tales como sacarosa y glucosa (16-18).

La vehemente controversia en torno al consumo de fructosa y su influencia sobre la obesidad, nos llevó a estudiar los efectos de este azúcar sobre una línea de ratas - IIMb/β - que desarrolla obesidad y patologías asociadas, tanto con la dieta formulada según el American Institute of Nutrition (AIN '93) como con los alimentos balanceados comerciales (19). Estas ratas presentan, a partir de la pubertad una obesidad espontánea no hiperfágica, definida tanto por el sobrepeso como por el volumen de los panículos adiposos, de grado moderado. El síndrome obeso afecta a ambos sexos, aunque es más notorio en los machos; se presenta con normcolesterolemia, hipertriacilglicolemia e intolerancia a la glucosa que evoluciona a diabetes tipo 2 en la adultez por lo que constituye

un modelo experimental adecuado para ensayos de nutrición experimental (20-22).

El objetivo específico de esta investigación fue evaluar los efectos de tres dietas isocalóricas e isolipídicas con diferentes hidratos de carbono: fructosa (F), sacarosa (S) y almidón (AIN)- éste según la formulación de AIN 93 como dieta control (19)-, a fin de detectar eventuales diferencias entre los dos azúcares y de éstos respecto del almidón, tomado como carbohidrato de referencia, sobre ratas adultas IIMb/β. Las variables seleccionadas fueron la biomasa, el depósito adiposo abdominal, el perfil lipídico sanguíneo y hepático y la histología del hígado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

Ratas macho de la línea IIMb/β de 70 días de edad criadas en la Cátedra de Biología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario, se alojaron durante 90 días en jaulas individuales con temperatura controlada (24 ± 1° C) y 55 ± 10% de humedad con ciclos luz/oscuridad de 12 horas. Durante todo el experimento se suministró a los animales alimento y agua ad libitum.

La cría y la manipulación de las ratas se llevaron a cabo de acuerdo con el protocolo para el cuidado y uso de animales de experimentación del Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos de Norteamérica y fue aprobado por el Comité de Bioética y el de Bioseguridad de la Universidad Nacional de Rosario.

Dietas

Las dietas experimentales se prepararon según AIN'93 (19). Estas fueron isocalóricas e isolipídicas difiriendo únicamente en su composición hidrocarbonada. El almidón de maíz,

TABLA 1

Composición de las dietas (g/100g). Valor calórico (kcal/100g) (KJ/100g)

	Fructosa	Sacarosa	AIN 93
Almidón de maíz	26,5	26,5	53,0
Caseinato de sodio	17,0	17,0	17,0
Sacarosa	10,0	36,5	10,0
Fructosa	26,5	-----	-----
Aceite girasol	5,0	5,0	5,0
Mezcla mineral	3,5	3,5	3,5
Mezcla vitamínica	1,0	1,0	1,0
Celulosa	5,0	5,0	5,0
Bitartrato de colina	0,25	0,25	0,25
Cisteína	0,18	0,18	0,18
Valor calórico			
kcal/100g (KJ/100g)	365 (1526)	365 (1526)	365 (1526)
% kcal/KJ fructosa	29	-----	-----
% kcal/KJ sacarosa	10,9	39,9	10,9
% kcal/KJ almidón	29	29	58

que aporta 58% de las kcal diarias totales según la formulación AIN, se sustituyó por fructosa (F) o sacarosa (S) en un 50%. De esta manera los azúcares constituyen el 29% de las kcal totales de la dieta, en coincidencia con valores de consumo habitual reportados en algunas sociedades (23).

Se incluyó en el diseño una dieta con sacaros en una proporción igual a la de la fructosa para comparar potenciales efectos diferenciales entre la fructosa aportada por F y la aportada por S. La comparación se plantea teniendo en cuenta que la sacarosa es el azúcar "de mesa" tradicionalmente empleada en la alimentación humana y su composición: 50% de glucosa y 50% de fructosa no difiere de modo significativo de la del JMAF 55, consistente en 42% de glucosa y 55% de fructosa (24).

Diseño experimental

Veintiún animales se dividieron de forma aleatoria en tres grupos de siete ratas cada uno.

Se midió la ingesta de alimento tres veces por semana y el peso corporal una vez por semana.

Se calculó la eficiencia de conversión del alimento según la siguiente ecuación:

Eficiencia de conversión de alimento =Aumento de peso corporal (g)/alimento consumido (g).

Al final del experimento se recolectaron muestras de sangre tras 12 h de ayuno. Se sacrificaron los animales por sobredosis de anestesia (clorhidrato de ketamina 0,1mg/100g de peso corporal y maleato de acetopromazina 0,1mg/100g de peso corporal). Se extrajeron los hígados y los panículos adiposos retroperitoneales y epididimales, se lavaron con buffer fosfato (PBS), se secaron con papel de filtro y se pesaron.

Se calcularon los pesos relativos de hígados y panículos con la siguiente ecuación:

Peso relativo de órgano= peso absoluto de órgano (g)/peso corporal total (g) x 100.

Se fijó una porción de hígado en formol buffer y se incluyó en parafina para su análisis histopatológico. El resto del órgano se almacenó a -18º C hasta su análisis químico.

Procedimientos analíticos

Al comienzo y al final del experimento se determinaron en plasma: glucosa, TAG, colesterol total (COL T), alanina amino transferasa (ALAT), aspartato amino transferasa (ASAT) y fosfatasa alcalina (FOH) con técnicas enzimáticas

espectrofotométricas empleando equipos de diagnóstico Wiener (Wiener Laboratorios SAIC; Rosario, Argentina) y espectrofotómetro UV/ visible (Biotraza, Model 7 Spectrophotometer, China).

Para cuantificar insulinenia se utilizó un kit de radioinmunoensayo específico para insulina de rata (Rat Insulin Millipore, USA) y un contador de centelleo sólido Alfanuclear modelo Cmos.

El índice HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment Insulin Resistance) se calculó según la siguiente ecuación: Insulinenia en ayunas (mU/l) x Glucemia (mg/dl) /405.

Las muestras de hígado se procesaron en un homogeneizador Potter-Elvehjahn y se extrajeron los lípidos con cloroformo/metanol los que se cuantificaron gravimétricamente después de la evaporación de la mezcla de solventes (25).

Los TAG y el COL T hepáticos se determinaron con los mismos procedimientos analíticos empleados para los lípidos plasmáticos.

Los cortes de hígado fijados en parafina se colorearon con hematoxilina y eosina, tricrómica de Masson y con tinción de reticulina (sales de plata), para su análisis histopatológico.

Análisis estadísticos

Los resultados se expresan como promedio ± desviación estándar ($x \pm DE$). Los datos se analizaron empleando ANOVA y se aplicó el test de comparaciones múltiples de Tukey en el caso de observar diferencias significativas. Para los análisis estadísticos se empleó el programa Graph Pad Prism Versión 3.02 (Abril 2000). Un valor de p menor a 0,05 ($p < 0,05$) se consideró significativo.

RESULTADOS

Aumento de peso, consumo de alimento, eficiencia, pesos relativos de panículos adiposos

Al comienzo del experimento se midió el peso corporal de los 21 animales, obteniéndose un peso promedio de 164,1 ± 10,5 g. No se registraron diferencias en los aumentos de peso en los tres grupos de ratas, pero sí hubo entre los consumos totales de las dietas F (1766,1 ± 88,8 g) y S (1880 ± 112g) – ambos similares- pero con valores inferiores, respecto de la AIN (2108 ± 170g). Esto derivó en una mayor eficiencia para las dietas F y S, sin diferencias entre sí.

Los pesos relativos de los panículos retroperitoneales y perigonadales fueron semejantes.

TABLA 2

Aumento de peso, consumo de alimento (g), eficiencia, pesos relativos de panículos adiposos.

	Fructosa	Sacarosa	AIN
Aumento de peso (g)	239,6 ± 28,8	250,3 ± 17,1	227,0 ± 22,7
Consumo total (g)	1766,1 ± 88,8a	1880 ± 112a	2108 ± 170b
Eficiencia	0,135 ± 0,009a	0,134 ± 0,012a	0,108 ± 0,012b
Panículos PG p relativo*	3,01 ± 0,26	3,25 ± 0,24	3,18 ± 0,24
Panículos RP peso relativo**	4,27 ± 0,38	4,55 ± 0,56	4,18 ± 0,52

Los datos son promedio ± DE; n=7.

Los promedios con supra índices diferentes en una misma fila son significativamente diferentes ($p < 0,05$).

*Peso relativo de panículo perigonadal (peso panículo / peso corporal)

**Peso relativo de panículo retroperitoneal (peso panículo / peso corporal)

Parámetros plasmáticos

Se encontraron diferencias significativas para los valores de COL T; F: (139,4 ± 12,5 mg/dl); S: (154,5 ± 23,9 mg/dl); AIN: (121,4 ± 10,5 mg/dl) y TAG; F: (314,4 ± 58,2 mg/dl); S: (288,3 ± 93,1 mg/dl); AIN: (143,0 ± 29,2 mg/dl) entre los animales alimentados con F y S respecto del grupo AIN. También difirieron en el mismo sentido los valores de ALAT y de FOH.

Los valores del índice HOMA-IR fueron menores en F y S -aunque sin significado estadístico-; tampoco difirieron los valores de glicemia basal.

Estudios hepáticos post mortem

Los pesos relativos de hígado fueron significativamente mayores en F y S respecto de AIN. Se registró una diferencia significativa en los contenidos hepáticos de TAG y COL T, siendo marcadamente superiores para el grupo AIN respecto de los otros dos.

El análisis histopatológico del hígado puso de manifiesto una leve esteatosis micro-macro vacuolar sin diferencias entre los animales de los tres grupos.

DISCUSIÓN

El acentuado dulzor de los azúcares pareciera haber ocasionado una mayor saciedad, dado el menor consumo de

alimento registrado, que sin embargo no generó diferencias en el peso corporal alcanzado por los animales de los diferentes grupos. Esto confirma la mayor eficiencia de conversión de los azúcares comparada con la del almidón. En forma coincidente, en estudios llevados a cabo suministrando a ratas Wistar al destete bebidas analcohólicas con fructosa como JMAF, el consumo de alimento fue inferior al del grupo control sin modificaciones en los pesos finales de los animales (26).

La fructosa y la sacarosa, tal como se preveía, no produjeron un incremento de la glucemia superior al del generado por el almidón. Los altos niveles del índice HOMA-IR característicos de esta línea de ratas, fueron inferiores – sin alcanzar significado estadístico – en los grupos que consumieron F y S. A pesar de no requerir insulina para su ingreso a la célula, la fructosa no corrigió la insulino resistencia. La mayor producción de insulina registrada en el grupo control no generó aumento de la saciedad tal como podría esperarse según lo reportado por Isganaitis y Lustig (27).

Coincidendo con los resultados más frecuentemente reportados en la bibliografía los TAG plasmáticos de los grupos F y S fueron significativamente mayores que los del grupo AIN. La hipertriacilglicerolemia derivada de un frecuente alto consumo de fructosa se considera uno de los efectos más perjudiciales y de más temprana aparición (28 - 31).

TABLA 3

Parámetros plasmáticos

	Fructosa	Sacarosa	AIN
Colesterol total (mg/dl)	139,4 ± 12,5a	154,5 ± 23,9a	121,4 ± 10,5b
Triacilglicerolemia (mg/dl)	314,4 ± 58,2a	288,3 ± 93,1a	143,0 ± 29,2b
ALAT (U/l)	27,4 ± 5,2a	24,2 ± 3,4a	18,0 ± 1,6b
ASAT (U/l)	79,4 ± 14,8	73,6 ± 17,4	68,6 ± 10,4
FOH (U/l)	180,6 ± 45,2a	150,8 ± 58,4a	104,8 ± 35,0b
Glicemia (mg/dl)	321,3 ± 58,2	311,3 ± 62,0	272,4 ± 62,8
HOMA-IR	97,6 ± 46,1	65,7 ± 37,3	123,3 ± 28,9

Los datos son promedio ± DE; n= 7.

Los promedios con supra índices diferentes en una misma fila son significativamente diferentes (p < 0.05).

COL T p<0,05; TAG p<0,001; ALAT p<0,01; FOH p<0,05.

TABLA 4

Estudios hepáticos post mortem

	Fructosa	Sacarosa	AIN
Peso relativo	4,57 ± 0,32a	4,54 ± 0,34a	3,87 ± 0,28b
Grasa hepática (g/100g)	4,9 ± 0,83	5,6 ± 1,75	5,6 ± 0,62
TAG (mg/100g)	705,2 ± 97,6a	942,0 ± 159b	1294,0 ± 259,1c
COL T (mg/100g)	139,2 ± 18,6a	132,5 ± 17,0a	188,4 ± 42,8b

Los datos son promedio ± DE; n= 7.

Los promedios con supra índices diferentes en una misma fila son significativamente diferentes (p < 0.05).

Peso relativo p<0,01; TAG: F vs S p<0,05; S vs A p<0,05 Fvs A p<0,01

COL T p<0,05.

Los valores aumentados de las enzimas ALAT y FOH en los grupos F y S, sumado al mayor peso relativo del órgano, pondrían de manifiesto una perturbación en la actividad hepática, ausente en el caso del grupo AIN (32, 33). Alteraciones en la actividad de ALAT plasmática fueron reportadas por Kawasaki et al (34) en ratas Wistar que consumieron durante 5 semanas dietas ricas en F y en S, mientras que, en coincidencia con nuestros resultados, los animales con dieta con almidón mantuvieron valores normales.

En los grupos F y S el elevado contenido de TAG plasmáticos junto con el menor depósito hepático pondría de manifiesto la altísima capacidad de síntesis y velocidad de eliminación al torrente sanguíneo promovida por una alta ingesta de fructosa. Según refiere Havel (35), se ha propuesto que el incremento en la síntesis de apo proteína B (Apo B) producido por el consumo de fructosa, promueve el aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y esto eventualmente podría provocar un aumento de los TAG plasmáticos. Los hallazgos reportados por Teff et al (36, 37) apoyan esta hipótesis.

Los valores elevados de ALAT en los grupos F y S, se podrían asociar a la presencia aumentada de piruvato derivada de la estimulación provocada por la elevada ingesta de azúcares. Postic y Girard (38) reportan que en animales alimentados con dietas bajas en lípidos y alta en carbohidratos se produce una marcada inducción de las enzimas involucradas en la lipogénesis y posterior síntesis de TAG. Esta intensidad metabólica, como reportan otros estudios estaría relacionada asimismo con la duración del tratamiento (39).

CONCLUSIONES

Los efectos perjudiciales producidos por las dietas con alto contenido de azúcares no difirieron entre sí, generando ambas aumentos en los TAG plasmáticos. Probablemente la presencia de fructosa estimularía la síntesis hepática de Apo B, posibilitando la formación de VLDL, responsables de la liberación de los TAG a plasma. Para dimensionar la magnitud de la influencia de este azúcar sobre la actividad metabólica hepática que deriva en una liberación de TAG a plasma sería importante encarar estudios similares empleando dietas con glucosa, en paralelo con otras con distintas concentraciones de fructosa.

En síntesis, nuestros resultados no alivianan la controversia planteada respecto del consumo de fructosa, muy por el contrario, respaldan la necesidad de efectuar más estudios antes de emitir expresiones de carácter terminante.

RESUMEN

La controversia acerca de si el alto consumo de fructosa ha sido determinante en la prevalencia actual de la obesidad y sus comorbilidades, o si sus efectos son semejantes a los de un consumo equivalente de otros azúcares continúa vigente. En este trabajo se evaluaron los efectos de tres dietas isocalóricas e isolípídicas con fructosa, sacarosa o almidón – como control-, sobre la biomasa, el depósito adiposo abdominal, el perfil glucolipídico sanguíneo y los lípidos y la histología hepáticos en ratas adultas IIMb/β, obesas y diabéticas. Los valores de colesterol y triacilgliceroles plasmáticos fueron mayores en los grupos alimentados con fructosa y sacarosa, mientras que los lípidos hepáticos resultaron mayores en el grupo que consumió almidón. La histología hepática mostró leve esteatosis micro-macro vacuolar en los tres grupos. Los efectos de fructosa y sacarosa sobre las variables evaluadas no fueron diferentes.

Palabras clave: fructosa; sacarosa; parámetros metabólicos; ratas obesas.

Agradecimientos: Los autores agradecen el apoyo recibido a Wiener Laboratorios SAIC por la donación de equipos para diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Web de la Organización Mundial de la Salud. Programa de la diabetes, en el apartado sobre la diabetes:* http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/es/index.html. Consultada el 11 de marzo de 2014.
2. 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: 220-5.
3. Delarue J, Normand S, Pachiaudi C, Beylor M, Lamisse F, Riou JO. *The contribution of naturally labelled 13C fructose to glucose appearance in humans.* *Diabetologia.* 1993; 36 (4):338-45.
4. Feinman RD and Fine EJ. *Fructose in perspective.* *Nutr Metab* 2013; 10: 45-56.
5. Bizeau ME, Pagliassotti MJ. *Hepatic adaptations to sucrose and fructose.* *Metabolism.* 2005; 54: 1189 -01.
6. Pagliassotti MJ, Prach PA, Koppenhafer TA, Pan DA. *Changes in insulin action, triglycerides, and lipid composition during sucrose feeding in rats.* *Am J Physiol.* 1996; 271: R1319-26.
7. Bray GA, Nielsen SJ and Popkin B. *Consumption of high fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity.* *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:537-43.
8. Tappy L, Le KM. *Does fructose consumption contribute to non-alcoholic fatty liver disease?* *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012; 36: 554-60.
9. Collinson K, Saleh SM, Baksheet R, Al Rabiah R, Inglis A, Makhoul N. *Diabetes of the liver: The link between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and HFCS-55.* *Obesity.* 2009; 17: 2003-2013.
10. Bantle JP. *Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes.* *J Nutr.* 2009; 139:1263S-8S.
11. Zhang YH, An T, Zhang RC, Zhou Q, Huang Y and Zhang J. *Very high fructose intake increases serum LDL-cholesterol and total cholesterol: a meta analysis of controlled feeding trials.* *J Nutr.* 2013; 143:1391-8.
12. Johnson RJ, Sanchez-Lozada LG, Nakagawa T. *The effect of fructose on renal biology and disease.* *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21:2036-9.
13. Lustig RH. *Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol.* *J Am Diet Assoc.* 2010; 110:1307-21.
14. Lustig RH. *Fructose: It's alcohol without the "buzz".* *Adv Nutr.* 2013; 4: 226-35.
15. Bray GA. *Fructose: pure, white, and deadly? Fructose, by any other name, is a health hazard.* *J Diabetes Sci Technol.* 2010; 4: 1003-07.
16. Maersk M, Belza A, Stokkilde-Jergensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H et al. *Sucrose sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle and visceral fat depot: a 6 months randomized intervention study.* *Am J Clin Nutr.* 2012; 95:283-9.
17. White JS. *Misconceptions about high fructose corn syrup: is it uniquely responsible for obesity, reactive dicarbonyl compounds and advanced glycation endproducts?* *J Nutr.* 2009; 139: 1219S-7S.
18. White JS. *Challenging the fructose hypothesis: New perspectives on fructose consumption and metabolism.* *Adv*

- Nutr.* 2013; 4: 246–56.
19. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr.* 1993; 123:1930–51.
 20. Festing M., Greenhouse D. Abbreviated list of inbred strain of rats. *Rat News Letter.* 1992; 26: 10-22.
 21. Festing M. Abbreviated list of inbred strains of rats. In: Lion Litho Ltd (Eds.) *International Index of Laboratory Animals.* Carlshalton, Surrey, U.K; 1993; p. 56-67.
 22. Calderari S, González A, Gayol MC. Spontaneous hypertriglyceridemic obesity and hyperglycemia in an inbred line of rats. *Int J Obes.* 1987; 11: 571–9.
 23. Marriott BP, Olsho L, Hadden L, Connor P. Intake of added sugars and selected nutrients in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2006. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010; 50: 228-58.
 24. Sun SZ, Anderson GH, Flickinger BD, Williamson-Hughes PS, Empie MW. Fructose and non-fructose sugar intakes in the US population and their associations with indicators of metabolic syndrome. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49: 2875–82.
 25. Folch J, Lees M, Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem.* 1957; 226: 497–509.
 26. Botezelli J, Dalia R, Reis I, Barbieri R, Rezende T, Pelarigo et al. Chronic consumption of fructose rich soft drinks alters tissue lipids of rats. *Diabetol Metab Syndr.* 2010; 2: 43-51.
 27. Isganaitis E, Lustig RH. Fast food, central nervous system insulin resistance and obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 2451-62.
 28. Bocarsly M; Powell E; Avena N; Hoebel B. High fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacol Biochem Be.* 2010; doi:10.1016/j.pbb.2010.02.012.
 29. Stanhope KL, Bremer AA, Medici V, et al. Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: E1596-605.
 30. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab.* 2005; 2: 1-14.
 31. Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev.* 2010; 90:23-46.
 32. Petta S; Muratore C; Craxia A Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future. *Digest Liver Dis.* 2009; 41: 615–25.
 33. Kerner A, Avizohar O, Sella R, Bartha P, Zinder O, Markiewicz W et al. Association between elevated liver enzymes and C-Reactive Protein. Possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:193-7.
 34. Kawasaki T, Igarashi , Koeda T, Sugimoto K, Nakagawa K, Hyashi S et al. Rats fed fructose -enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis. *J Nutr.* 2009; 139: 2067-71.
 35. Havel P. Dietary fructose: Implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev.* 2005; 63: 133-57.
 36. Teff KL, Elliot SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M et al.. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89: 2963-72.
 37. Teff KL, Grudziak J, Townsend RR, Dunn TN, Grant RW, Adams SH et al. Endocrine and metabolic effects of consuming fructose- and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5): 1562–9.
 38. Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest.* 2008; 118:829-38.
 39. Bernal CA; Gutman T; Lombardo Y. The duration of feeding on a sucrose-rich diet determines variable in vitro effect of insulin and fructose on rat liver triglyceride metabolism. *J Nutr Biochem.* 1995; 6: 422-30.