

IMPLICACIONES DEL USO DE LA FRUCTOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS

Nanne Echandi, Clara Isabel*
Esquivel Rodríguez, Rodrigo**

* Bióloga especialista en Bioquímica, profesora del Departamento de Bioquímica de la Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

** Farmacéutico y Microbiólogo, profesor retirado de la Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

Correspondencia: M.Sc. Clara Isabel Nanne Echandi, Departamento de Bioquímica, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica. cnanne@cariari.ucr.ac.cr

Recibido para revisión el 3 noviembre 1999, corregido y aprobado para publicar el día 7 de agosto del 2000.

RESUMEN

En el presente trabajo se discuten los posibles efectos sobre la absorción y el metabolismo que pueden derivarse de una ingestión elevada de fructosa. Se presenta una revisión bibliográfica actualizada sobre las implicaciones del uso de la fructosa como edulcorante, como sustituto de la sacarosa, en pacientes que padecen de Diabetes Mellitus tipos I y II, así como de las alteraciones en los niveles sanguíneos de ácido úrico, colesterol, triacilglicéridos y las fracciones de VLDL, LDL y HDL; y su posible relación con la enfermedad coronaria. Además, se señala que en años recientes se puso a disposición de la población costarricense la fructosa, en forma cristalina o como edulcorante, en alimentos tales como chocolates, jaleas y golosinas recomendadas para pacientes diabéticos.

Palabras clave: Fructosa, metabolismo, Diabetes Mellitus.

1. INTRODUCCION

La diabetes mellitus tipo I, insulino dependiente, y la tipo II, no insulino dependiente, constituyen un grave problema de salud pública para importantes sectores poblacionales. Los pacientes afectados deben mantener patrones de conducta especiales y un régimen alimenticio restringido, coadyuvado por el uso de insulina o de drogas que permiten controlar los niveles sanguíneos de glucosa.

Durante mucho tiempo, la fructosa se ha considerado potencialmente beneficiosa en el manejo dietético de la diabetes mellitus y en las condiciones de resistencia a la insulina, debido a que es metabolizada con menos glicemia e insulinemia, comparada con la glucosa u otros carbohidratos que rápidamente son digeridos a glucosa. Sin embargo, la utilidad práctica de este azúcar en el manejo de la diabetes pareciera ser sumamente limitada (1). A pesar de ello, el consumo de fructosa puede ser beneficioso en programas de control del peso debido a su efecto en el control del apetito, su uso en una amplia gama de platillos o bocadillos y el papel que puede desempeñar este azúcar en la termogénesis de los pacientes con diabetes no insulino dependiente (2).

En consideración a lo anterior, el objetivo de la presente revisión, es poner a disposición del médico, del nutricionista y del personal especializado en el manejo del paciente aquejado de diabetes mellitus algunos criterios básicos sobre el uso de la fructosa y las consecuencias que pueden derivarse de su uso irrestricto tanto en pacientes diabéticos como en la población normal.

2. FRUCTOSA

La fructosa ha sido siempre un componente importante de la dieta y, a partir de 1970, se produjeron cambios significativos en la frecuencia de su uso en la dieta, con la introducción del jarabe obtenido del maíz (2).

Hanover y White, en su revisión sobre la manufactura, composición y aplicación de la fructosa como edulcorante, describen que este azúcar posee características funcionales únicas que permiten utilizarlo como sustituto de la sacarosa en productos de fabricación masiva, como refrescos gaseosos y pastelería. En años recientes, la fructosa cristalina, o bien en forma de jarabe, ha trascendido su empleo farmacéutico para ser utilizada en la industria alimenticia y de fresquería (3).

2. 1 Absorción:

La fructosa se obtiene en la dieta en forma libre y a partir de la sacarosa, hidrolizada hasta glucosa y fructosa en el intestino delgado mediante la enzima sacarasa. Los dos monosacáridos producidos son transportados a través de la membrana apical de la célula epitelial por un sistema no bien comprendido hasta el momento, cuyo transportador no se ha aislado ni identificado (4).

En 1993, un grupo de investigadores comparó la capacidad de absorción de la fructosa en su forma libre, con la de este azúcar asociado a glucosa, y determinó que la capacidad intestinal para la absorción de fructosa es mucho menor que la de la glucosa, además, la absorción de fructosa es estimulada por la absorción simultánea de glucosa (4). En estudios recientes se ha demostrado la existencia de un transportador específico saturable para la fructosa (5).

El concepto de que la presencia de glucosa afecta la absorción de fructosa y la tolerancia a este azúcar, es de gran importancia para evaluar los hallazgos en humanos o en animales de experimentación. Existen evidencias sobre variaciones en la absorción de fructosa en relación con la dosis y el tiempo. Sobre esta base, se deduce que los experimentos realizados en animales, en los cuales se han utilizado altas dosis de fructosa durante periodos cortos de tiempo, pueden llevar a confusión y que los resultados obtenidos en estos ensayos no deben ser extrapolados para inferir efectos adversos en la salud humana (6).

La saturación de la capacidad de absorción de la fructosa en ratas se alcanza con dosis de 1,50 a 2,00 g de fructosa por Kg. de peso corporal, mientras que en humanos se obtiene con una dosis mucho menor de 0,50 g por Kg de peso (4).

2.2. Efectos sobre el metabolismo:

Los experimentos con una alta ingesta de fructosa alteran en forma significativa el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos, con lo cual se aumenta la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triacilglicéridos, acompañada de hiperinsulinemia e hiperuricemia. También, se han encontrado que hay algunos individuos particularmente susceptibles, que pueden presentar los cambios metabólicos antes descritos cuando son expuestos a la fructosa por primera vez.

El metabolismo de la fructosa en individuos sanos es adaptativo, de manera que los niveles de triacilglicéridos en ayunas, que a la vez reflejan su aclaramiento, son normales. Sin embargo, en individuos con un metabolismo

de carbohidratos defectuoso, incluso la alimentación con niveles bajos de fructosa puede producir concentraciones elevadas de VLDL en ayunas (6).

Tappy y Jéquier observaron que la fructosa induce una termogénesis obligatoria, mayor que la glucosa, y establecieron una relación importante en el sentido de que la termogénesis inducida por glucosa usualmente está disminuida en los individuos obesos y en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente, mientras que la inducida por fructosa permanece inalterada. Este hallazgo es consistente con el papel de la resistencia a la insulina en la termogénesis asociada en estas condiciones clínicas (2).

Al aumentar enormemente el consumo de fructosa en forma inadvertida para la población en general, se han planteado numerosas interrogaciones por los efectos desfavorables que puede producir el consumo de fructosa. Una de las áreas más estudiadas ha sido la del metabolismo mineral, particularmente el efecto sobre el cobre, hierro y zinc.

O'Dell encontró que la fructosa se oxida con facilidad, forma complejos con iones metálicos y, por esta razón, se puede asumir que afecta la biodisponibilidad de esos iones. No obstante, numerosos trabajos realizados en animales produjeron resultados inconsistentes y altamente variables entre especies idénticas. La variabilidad de los efectos en ratas puede vincularse a la fuente de proteína de la dieta. La fructosa o sacarosa, como suplemento dietético en cerdos, no tiene influencia alguna en la biodisponibilidad de minerales en estos animales. Con base en esas experiencias, el efecto nutricional en humanos es incierto, pues hay muy poca evidencia como para vaticinar un efecto negativo, significativo en la salud (7).

Al estudiar la fructosilación de las proteínas, se observa que la fructosa, así como otros azúcares, sufre la reacción de Maillard con proteínas y aminoácidos. Estos productos, a su vez, entran en las fases avanzadas y finales de la reacción de Maillard, que comprende la formación de productos intermedios reactivos, enlaces cruzados con proteínas y la formación de compuestos poliméricos fluorescentes. Aparentemente, la fructosa es un sustrato mejor que la glucosa para las reacciones iniciales de Maillard. Esta reacción puede contribuir al aroma y sabor de los alimentos, y puede influir para que se produzca una biodisponibilidad alterada de los aminoácidos, en procesos mutagénicos y antioxidantes, así como en el proceso de entrecruzamiento de proteínas que pueden estar vinculadas al envejecimiento y patogénesis de algunas de las complicaciones de la diabetes (8).

3. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

En 1876, se elaboró un informe inicial en el que se reportó la excreción de fructosa en un diabético. A partir de esa fecha, se han caracterizado varias deficiencias del metabolismo de la fructosa condicionadas genéticamente: mal absorción de fructosa, deficiencia de fructoquinasa, deficiencia de aldolasa A, deficiencia de aldolasa B, deficiencia de fructosa 1,6 difosfatasa y la aciduria D glicérica, causada por una deficiencia de glicerato quinasa. Todos estos defectos tienen consecuencias fisiopatológicas y con excepción de la deficiencia de aldolasa A, responden favorablemente al reducir la ingestión de fructosa.

La información acumulada en la literatura sobre la mala absorción de la fructosa sugiere que este fenómeno es mucho más frecuente, comparado con los otros defectos genéticos. Estos hallazgos son relevantes, considerando el aumento de productos comerciales con un alto contenido de fructosa, así como su empleo en las dietas individuales de pacientes diabéticos (9).

4. DIABETES MELLITUS Y EL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

En comparación con otros carbohidratos, especialmente la sacarosa, que es el azúcar simple más usado, la fructosa produce un aumento menor de la glucosa en la sangre y una respuesta disminuida de insulina en individuos sanos. En los pacientes diabéticos se produce una respuesta similar.

Como componente de la dieta en los pacientes diabéticos, la fructosa puede jugar un doble papel: como componente del contenido de carbohidratos y como agente edulcorante (10).

4.1. Consumo de fructosa y respuesta glicémica:

La American Diabetes Association recomienda que el 55-60% de la energía total se derive de los carbohidratos. Esta proporción mayor de energía derivada de los carbohidratos no ha producido dificultades mayores para controlar los niveles de glucosa sanguínea. En estas dietas, los carbohidratos complejos o polisacáridos constituyen la proporción mayor, mientras que los simples se usan con moderación (11).

4.2 Estudios preclínicos:

A principios de los años ochenta, se demostró que la administración aguda de fructosa, comparada con glucosa o sacarosa, suministrada en formulaciones similares, producía una respuesta menor de la glicemia y de la respuesta insulínica en pacientes normales, así como también en pacientes con tolerancia a la glucosa disminuida y en aquellos con diabetes mellitus no insulino

dependiente (DMNID) (12).

También, se pudo comprobar que cuando se incorporaba la fructosa como edulcorante en alimentos tales como helados y pasteles o bien se mezclaba con otros carbohidratos, grasas y proteínas, se obtenía una respuesta glicémica menor en individuos normales y diabéticos (13, 14). Este efecto tan deseable producido por la ingestión aguda de fructosa favoreció la idea de que podría ser usada en las dietas de los pacientes con DMNID. Sin embargo, este tipo de utilización solo podría ser ampliamente aceptado si se pudieran medir, en ensayos a largo plazo, los efectos beneficiosos de la fructosa en la dieta de los pacientes diabéticos.

4.3. Estudios clínicos:

Los resultados obtenidos por varios autores han sido contradictorios. Estudiando el efecto de la sustitución de sacarosa por fructosa durante dos semanas en la dieta de individuos normales, se encontró una mejoría en los niveles de glucosa y la respuesta insulínica después de administrar cargas orales de glucosa al tercer y decimocuarto días de haber iniciado el régimen (14). Por el contrario, en un estudio similar, no se observaron diferencias significativas (15).

En otra experiencia realizada con pacientes diabéticos no insulino dependientes, durante un período de una y dos semanas con suplementación dietética de fructosa, se observó al final del período experimental una deseable disminución de la glicemia como respuesta a las comidas. Los experimentos efectuados con animales no han generado información plenamente concordante con los estudios en humanos, debido a que, en estos trabajos, la sustitución por fructosa a mayor escala no produjo mejoría en el metabolismo de la glucosa (16,17).

En un esfuerzo para evaluar el efecto de la alimentación con fructosa en la termogénesis inducida por carbohidratos, así como el gasto de energía, se llevaron a cabo estudios calorimétricos en pacientes afectados de DMNID, pacientes obesos, pacientes de edad avanzada y en todos los estados de resistencia a la insulina. Los resultados evidenciaron un aumento en la oxidación de carbohidratos y gasto de energía después de la ingestión de fructosa, en tanto la oxidación de lípidos pareció no afectarse (18).

El antecedente de que una suplementación dietética con fructosa, en altas dosis, produce hipertrigliceridemia en ratas, orienta como un efecto colateral indeseable para el paciente diabético, ya que el metabolismo lipídico de estos pacientes está disminuido por la falta de resistencia a la insulina. Las investigaciones sobre este particular no han sido concluyentes y la metodología empleada fue inapropiada en cuanto al control de la dieta (19).

Thorburn utilizó una técnica altamente refinada con glicerol radiactivo en seis pacientes con DMNID, con una dieta de fructosa durante un período de tres meses; encontró que no hubo efectos adversos en el control de la glicemia y la actividad específica de los triacilglicéridos fue idéntica antes y después del período de tres meses, lo cual mostraba que la producción y el catabolismo de los triacilglicéridos permanecieron inalterados. También controló otros índices del metabolismo lipídico y no se presentaron variaciones en estos pacientes (20). Estos hallazgos no son concordantes con los trabajos previos de otros autores, en los cuales las dietas suplementadas con fructosa aumentaron los triacilglicéridos, tanto en personas normales como en pacientes diabéticos. Estos trabajos, a diferencia del estudio de Thorburn se fundamentaron exclusivamente en los niveles séricos, mientras que aquel se basó en índices metabólicos dinámicos, aunque fueron realizados en un grupo pequeño de casos (21).

Abraha et al observaron una potencialización de la lipemia posprandial inducida por la ingestión de fructosa, tanto en diabéticos como en personas normales. Sus resultados sugieren que las alteraciones en la dinámica de los ácidos grasos no esterificados podrían explicar los efectos de la fructosa en el metabolismo de los triacilglicéridos (22).

Los estudios efectuados hasta la fecha han demostrado que la suplementación dietética con fructosa tiene un efecto beneficioso en el control metabólico de la diabetes. Sin embargo, las investigaciones de larga duración no han podido demostrar si este efecto es sostenido. Los estudios disponibles sobre el tema indican que no se produce daño alguno a los pacientes diabéticos cuando la ingestión de fructosa es moderada.

5. CONSIDERACIONES DE INTERÉS CLINICO

Al revisar diversos trabajos de investigación, se encuentra evidencia de que el creciente consumo en la dieta de la fructosa puede aumentar significativamente las concentraciones de triacilglicéridos séricos y colesterol en ayunas; específicamente, estos hallazgos se asocian a un aumento en los niveles de las fracciones de VLDL y LDL, sin cambio aparente de las concentraciones de HDL. Se podría inferir, pues, que la magnitud de los efectos dañinos varía con factores tales como la edad, sexo, niveles de glucosa, concentraciones de insulina y de triacilglicéridos, resistencia a la insulina y la cantidad de fructosa consumida. A pesar de las grandes variaciones obtenidas en los diferentes estudios, se señala que no pueden desestimarse las probables consecuencias del consumo de fructosa a largo plazo sobre pacientes con riesgo de enfermedad coronaria. Se requieren nuevos estudios para determinar, en

forma detallada, las variaciones en colesterol y fracciones lipídicas en pacientes con DMNID y poder establecer la capacidad aterogénica de la fructosa (23).

La diabetes frecuentemente está asociada con desórdenes metabólicos como obesidad, hipertensión y dislipidemia. Los efectos de la suplementación dietética con fructosa en pacientes con desórdenes como los mencionados, deben analizarse en estudios a largo plazo. Hollenbeck, en su revisión, llega a varias conclusiones:

- a) Hay evidencia de que, aumentando el consumo dietético de la fructosa, puede producirse un aumento significativo, en ayunas, de los triacilglicéridos séricos y la concentración de colesterol.
- b) Estos cambios están asociados con aumentos significativos de las fracciones de VLDL y LDL, sin cambios aparentes en las concentraciones de HDL.
- c) Estos cambios son potencialmente dañinos y ocurren, sin beneficios apreciables, en el metabolismo de los lípidos.
- d) Estos efectos dañinos se han observado también en individuos normales, en cuanto a su metabolismo de carbohidratos y lípidos con dietas occidentales típicas (23).

Al comparar la fructosa con otros azúcares, se ha encontrado que puede tener un efecto supresor en el consumo de alimentos, lo que puede ocasionar en una selección diferente de macronutrientes. Estos efectos pueden deberse a factores tales como velocidad del vaciamiento gástrico, perfiles diferenciales de la glucosa plasmática vinculada a la insulina y metabolismo hepático (24). Para tratar de explicar por qué la fructosa puede disminuir el vaciado gástrico, se ha señalado que este azúcar sufre un vaciamiento gástrico exponencial y se produce un vaciamiento rápido, seguido por una disminución sustancial. Esto contrasta con la glucosa, cuyo vaciamiento es más lento y lineal. No obstante el análisis de los experimentos realizados no es concluyente en cuanto a que el vaciamiento gástrico diferencial sea responsable de las diferencias observadas entre la ingestión de fructosa y la de glucosa.

Se ha determinado que, cuando se administra glucosa, sus concentraciones y las de insulina plasmática alcanzan altos niveles poco después de la ingestión y luego disminuyen a niveles inferiores de los iniciales dos a tres horas después. Con la ingestión de fructosa, se produce una respuesta pico inferior y una disminución también menor. Esta respuesta gradual significa que, de dos a tres horas después de la ingestión, la concentración de glucosa plasmática producida por la fructosa es mayor que la generada por la glucosa, y las concentraciones de insulina plasmática son menores (13, 25, 26).

En el estudio de varios azúcares se señaló como un hecho relevante que la producción de insulina como respuesta a la ingestión tiene como conse-

cuencia un aumento del apetito. Rodin et al reportaron que, a niveles altos o bajos de glucosa plasmática, la hiperinsulinemia está asociada a un aumento del apetito y a una preferencia por los sabores dulces. Debido a que la insulina tiene varios efectos, podrían relacionarse como secundarios a otros procesos metabólicos o a su influencia en la concentración de cuerpos cetónicos, aminoácidos y glucógeno hepático (27).

Por su parte, Moyer y Rodin concluyeron, después de analizar la información disponible sobre este tema, que la concentración de insulina o su tasa de secreción puede ser determinante en la estimulación del apetito (24). Sobre el metabolismo hepático, los datos disponibles no son concluyentes. La vinculación con la disminución del apetito y las variaciones entre glucosa y fructosa reflejan cambios en los patrones de absorción gastrointestinal (28).

Levi y Berman relacionan la ingestión de fructosa con las reacciones de unión a proteínas mediante la reacción de Maillard, tratando de explicar algunas de las complicaciones de la diabetes mellitus y el envejecimiento acelerado, trabajando con ratas a las que se les administró soluciones de fructosa, glucosa o sacarosa y determinando los niveles de glicosilación, peroxidación lipídica y los niveles de colágeno, como parámetro de envejecimiento. En ese contexto, la información acumulada sugiere que el consumo de grandes cantidades de fructosa a largo plazo induce efectos adversos en el proceso de envejecimiento. Es necesario realizar estudios a largo plazo en seres humanos para determinar si la fructosa efectivamente interviene en forma negativa en el proceso de envejecimiento de los pacientes diabéticos (29).

6. CONCLUSIONES

Con la información considerada para la presente revisión se pone en evidencia que la suplementación dietética con fructosa tiene un efecto beneficioso en el control de la DMNID, y que el consumo moderado de la misma no produce daño alguno en los pacientes.

También se ha podido documentar que el creciente consumo de fructosa, por medio de la dieta cotidiana, puede tener como consecuencia un aumento significativo del ácido úrico, los triacilglicéridos y el colesterol, junto con un aumento de las fracciones de VLDL y LDL, pero sin cambio de las concentraciones de HDL.

A pesar de las contradicciones entre los diversos autores sobre este particular, se hace necesario el control lipídico de los pacientes con DMNID que consumen fructosa en forma regular, ante el riesgo de padecer enfermedad coronaria.

Debe determinarse, aún, la capacidad aterogénica de la fructosa en estudios controlados en animales de laboratorio y en pacientes con DMNID.

Asimismo, queda planteado el interrogante de si el uso de fructosa en grandes cantidades tendría un efecto beneficioso real en el proceso de envejecimiento de los pacientes diabéticos.

Es evidente que la fructosa, como edulcorante, se utilizará cada vez más. El etiquetado de los productos con sus especificaciones obligatorias, ha permitido al consumidor conocer lo que consume, ante un mercado nacional en el que ingresan dulces de todo tipo, chocolates, galletas, jaleas, etc, que contienen fructosa, propiamente dicha, como edulcorante sustitutivo de la sacarosa. El etiquetado de algunos de estos productos hace énfasis en que su uso moderado presenta menos peligro para el diabético que otros edulcorantes, como la sacarosa o la misma glucosa.

Al considerar la cantidad de fructosa que puede consumir diariamente un paciente diabético, es necesario señalar que la capacidad intestinal para la absorción de fructosa en ausencia de glucosa es muy variable, tanto entre paciente diabéticos como en la población general. Se ha determinado que muchas personas son incapaces de absorber completamente la fructosa en un ámbito de dosis de 20 a 50 g por día por vía oral.

La población afectada de diabetes tipos I y II comprende un sector muy importante de la población, cuya calidad de vida depende, en gran medida, de un control permanente de sus niveles de glucosa, del peso corporal, de la hipertensión y de enfermedades coronarias. En consecuencia, se debe brindar una mayor información a los pacientes, a los grupos de apoyo y a la población en general respecto a la necesidad de usar racionalmente este edulcorante.

REFERENCIAS

1. Glinsmann, H. G. and Bowman, B.A. The public health significance of dietary fructose *Am J Clin Nutr*, 1993; 58(suppl): 820S-823S.
2. Tappy, L and Jéquier, E. Fructose and dietary thermogenesis. *Am. J. Clin. Nutr*, 1993; 58(suppl): 766S-770S.
3. Hanover, L.M. and White, J.S. Manufacturing, composition, and applications of fructose. *Am. J. Clin. Nutr*, 1993; 58(suppl): 724S-732S.
4. Riby, J.E; Fujisawa, T. and Kretchmer, N. Fructose absorption. *Am. J. Clin. Nutr*, 1993; 58(suppl): 748S-753S.

5. Schultz, S.G. and Strecker, C.K. Fructose influx across the brush border of rabbit ileum. *Biophys Biochim Acta*, 1970;211:586-8
6. Mayes, P.A. Intermediary metabolism of fructose. *Am. J. Clin. Nutr*, 1993; 58(suppl): 754S-765S.
7. O'Dell, B.L. Fructose and mineral metabolism. *Am. J. Clin. Nutr*, 1993; 58(suppl): 771S-778S.
8. Dills, W.L. Protein fructosylation: Fructose and the Maillard reaction. *Am. J. Clin. Nutr*, 1993; 58 (suppl): 788S-795S.
9. Hommes, F.A. Inborn errors of fructose metabolism. *Am. J. Clin. Nutr*, 1993; 58(suppl): 788S-795S.
10. Gerrits, P.M and Tsalikian, E.; Diabetes and fructose metabolism. *Am. J. Clin. Nutr*, 1993; 58(suppl):796S-799S.
11. American Diabetes Association. Principles of nutrition and dietary recommendations for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes*, 1979; 28: 1027-30.
12. Crapo, P.A.; Kolterman, O.G. and Olefsky J. Effects of oral fructose in normal, diabetic, and impaired glucose tolerant subjects. *Diabetes Care*, 1980; 3:576-581.
13. Crapo, P.A.; Scarlett, J.A. and Kolterman, O.G. Comparison of the metabolic responses to fructose and sucrose sweetened foods. *Am. J. Clin. Nutr*, 1982;36:256-261.
14. Akgun, S. and Ertel, N.H. A comparison of carbohydrate metabolism after sucrose, sorbitol and fructose meals in normal and diabetic subjects. *Diabetes Care*, 1980; 3: 582-585.
15. Bossetti, B.M.; Kocher, L.M; Moranz, J.F. and Falko, J.M. The effects of physiologic amounts of simple sugars on lipoproteins, glucose and insulin levels in normal subjects. *Diabetes Care*, 1984; 7:309-12.
16. Zawazoni, I.; Sanders, S.; Scott, S. and Reaven, G.M. Effect of fructose feeding and insulin secretion and insulin action in the rat. *Metabolism*, 1980; 29:270-3.
17. Thorburn, A.W.; Storlien, L.H.; Jenkins, A.B.; Khouri, S. and Kraegen, E.W. Fructose induced in vivo insulin resistance and elevated plasma triglycerides levels in rats. *Am J. Clin Nutr*, 1989;49: 1155-63.

18. Simonson, D.C.; Tappy, L.; Jequier, E.; Felber, J.P. and De Fronzo, R.A. Normalization of carbohydrate-induced thermogenesis by fructose in insulin resistant states. *Am J. Physiol*, 1988; 254: E 201-7.
19. Zavaroni, I., Chen, Y.D.I. and Reaven, G.M. Studies of the mechanism of fructose induced hypertriglyceridemia in the rat. *Metabolism*, 1982; 31: 1077-83.
20. Thorburn, A.W.; Crapo, P.A.; Beltz, W.F.; Wallace, P.; Witztum, J.L. and Henry, R.R. Lipid metabolism in non insulin dependent diabetes: effects on long term treatment with fructose supplemented mixed meals. *Am J. Clin Nutr*, 1989; 50: 1015-22.
21. Hallfirsch, J.; Reiser, S. and Prather, E.S. Blood lipid distribution of hyperinsulinemic men consuming three levels of fructose. *Am J. Clin Nutr*, 1983; 37: 740-8.
22. Abraha, A.; Humphrey, S.M.; Clark, M.L.; Matthews, D.R. and Frayn, K.N. Acute effect of fructose on postprandial lipaemia in diabetic and non diabetic subjects. *B J.Nutr*, 1998; 80 (2) 169-75.
23. Hollenbeck, C.B. Dietary fructose effects of lipoprotein metabolism and risk for coronary artery disease. *Am J. Clin Nutr*, 1993; 58 (suppl): 800S-9S.
24. Moyer, A.E. and Rodin, J. Fructose and behavior: does fructose influence food intake and macronutrient selection? *Am J. Clin Nutr*, 1993; 58 (suppl): 810S-5S.
25. Elias, E.; Gibson, G.J.; Greenwood, L.F.; Hunt, J.N. and Tripp, J.H. The slowing of gastric emptying by monosaccharides and disaccharides in test meals. *J. Physiol*, 1968; 194: 317-26.
26. Moran, T.H. and McHugh, P.R. Distinctions among three sugars in their effect on gastric emptying and satiety. *Am Physiol Soc*, 1981; 241: R 25-30.
27. Rodin, J.; Wack, J.; Ferrannini, E. and De Fronzo, R.A. Effect of insulin and glucose on feeding behavior. *Metabolism*, 1985; 9: 826-31.
28. Tordoff, M.G. and Alleva, A.M. Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high fructose corn syrup on food intake and body weight. *Am J. Clin Nutr*, 1990; 51: 963-9.
29. Levi, B. and Werman, M.J. Long term fructose consumption accelerates glycation and several age related variables in male rats. *J. Nutr*, 1998; 128(9) : 1442-49.