



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Ciències

Memòria del Treball de Fi de Grau

Estudio de la relación entre la ingesta de fructosa y la actividad física

Andreu Vidal González

Grau de Bioquímica

Any acadèmic 2017-18

Treball tutelat per Pedro José, Tauler Riera

Departament Biologia Fonamental i Ciències de la Salut

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Paraules clau del treball:

Fructosa, actividad física, síndrome metabólico, diabetes, suplementación.

Índice

Resumen/Abstract.....	4
Introducción.....	5
a. Historia del consumo de Fructosa.....	5
Metodología.....	6
Parte I - Metabolismo de la fructosa.....	8
Parte II - Fructosa y Efectos Adversos (Síndrome metabólico).....	10
Parte III - Efectos atenuantes del ejercicio físico en una dieta excesiva en fructosa	15
3.1 Entrenamiento Aeróbico.....	15
3.2 Entrenamiento de fuerza/cargas.....	17
Parte IV - Consumo de fructosa durante la actividad física.....	21
Conclusión.....	24
Bibliografía.....	25

Resumen

El consumo de fructosa en forma de sacarosa o de jarabe de maíz alto en fructosa (HFCS) ha crecido de forma exponencial y, junto a este aumento del consumo, también la incidencia y prevalencia de la obesidad y patologías asociadas.

Los estudios relacionados con el metabolismo de la fructosa indican que es un carbohidrato potencialmente obesogénico si se compara con otros, como por ejemplo, la glucosa. Este hecho, es en parte debido a una menor regulación en el metabolismo de la fructosa en comparación con la glucosa, y por tanto, produciendo una serie de complicaciones metabólicas (resistencia a la insulina, acumulación de triacilglicerol, alteraciones en el perfil lipídico y una respuesta proinflamatoria).

Sin embargo, el ejercicio físico parece prevenir y/o tratar muchas de estas complicaciones. En este artículo, mostramos los beneficios y mecanismos moleculares en dos diferentes protocolos de ejercicio físico (aeróbico y anaeróbico láctico o con cargas).

Hay que destacar que la fructosa produce una mejora del rendimiento deportivo cuando se consume junto glucosa, debido a que son absorbidos por transportadores diferentes en los enterocitos.

Podemos concluir que el ejercicio aeróbico o con cargas es esencial para atenuar las complicaciones desarrolladas por el sobreconsumo de fructosa.

Abstract

The consumption of fructose in the form of sucrose or high fructose corn syrup (HFCS) has grown exponentially and, along with this increase in fructose consumption, also the incidence and prevalence of obesity and associated pathologies.

Studies related to fructose metabolism indicate that it is a potentially obesogenic carbohydrate when compared to others, such as glucose. This fact is partly due to a lower regulation in the metabolism of fructose compared to other carbohydrates, and therefore, producing a series of metabolic complications (insulin resistance, triacylglycerol accumulation, alterations in the lipid profile and a response proinflammatory).

However, physical exercise seems to prevent and / or treat many of these complications. In this project, we show the benefits and molecular mechanisms in two different protocols of physical exercise (aerobic and lactic anaerobic).

It should be noted that fructose produces an improvement in sports performance when consumed together with glucose, because they are absorbed by different transporters in the enterocytes.

We can conclude that aerobic exercise or resistance training is essential to mitigate the complications developed by the consumption of fructose.

Introducción

La fructosa, es un monosacárido con estructura cetohexosa y con misma fórmula empírica que la glucosa ($C_6H_{12}O_6$) pero con una organización estructural distinta, es decir siendo un isómero de esta y por ende, con implicaciones metabólicas y químicas distintas.

Las cetohexosa normalmente se ciclan en su forma de furano y por tanto, es la más común en la fructosa. Se presenta en forma de cristales blancos y su masa molar es 180,16g/mol.

Tiene una serie de características que le hicieron destacar sobre la glucosa, sobretodo en la población diabética, como por ejemplo, su índice glucémico de 20 en comparación a la glucosa (100 como valor de referencia), dando una insulinemia mucho menor [1].

Objetivos: El objetivo general de este proyecto es revisar la relación entre actividad física y fructosa desde, como mínimo, los siguientes puntos de vista: efecto positivo de la ingesta de fructosa durante el ejercicio y efecto saludable de la actividad física sobre los problemas asociados a una ingesta elevada de fructosa.

Los objetivos de este trabajo bibliográfico se pueden dividir en tres apartados específicos: (1) Describir de forma general el metabolismo de la fructosa y los efectos negativos de su ingesta excesiva. (2) Determinar si la actividad física puede prevenir o disminuir los efectos negativos de una elevada ingesta de fructosa. (3) Justificar la ingesta de fructosa durante el ejercicio.

a. Historia del consumo de Fructosa

La sacarosa era ya usada en la Edad Media como un componente dietético pero su consumo era reservado para gente de alto poder económico. Originalmente se derivó de la caña de azúcar en países como Nueva Guinea y el subcontinente indio, desde donde se transportaba a Europa.

En el siglo XV, los países de la Península Ibérica comenzaron a aumentar la siembra de caña de azúcar y la producción de azúcar. Sin embargo, sólo después del siglo XVI, con el descubrimiento de las Américas y el uso de mano de obra esclava, la siembra de caña y la exportación de azúcar comenzaron a expandirse.

En consecuencia, con el aumento de su producción, el azúcar comenzó a ser consumido por toda la población, siendo ampliamente utilizado para la producción de dulces durante el siglo XVIII, por lo que el consumo promedio per cápita de azúcar en Inglaterra saltó de 1,8

Kg en el año 1700 a 8,1 kg en 1800 (figura 1). Finalmente, fue solo en la década de 1960 cuando se incluyó la fructosa como edulcorante en la dieta con la producción de "jarabes de maíz dulce" conocidos como " jarabe de maíz alto en fructosa" (HFCS) ya que tenía una vida media larga junto su bajo coste de producción, hicieron un aumento espectacular del consumo de fructosa. Paralelamente, a este crecimiento de producción, el 1960 también fue un punto de inflexión en la prevalencia de la obesidad en la población [2]. Actualmente, un individuo español consume, en promedio 75,8 g/día de azúcar, que corresponde a aproximadamente 300 kcal/día aproximadamente [3].

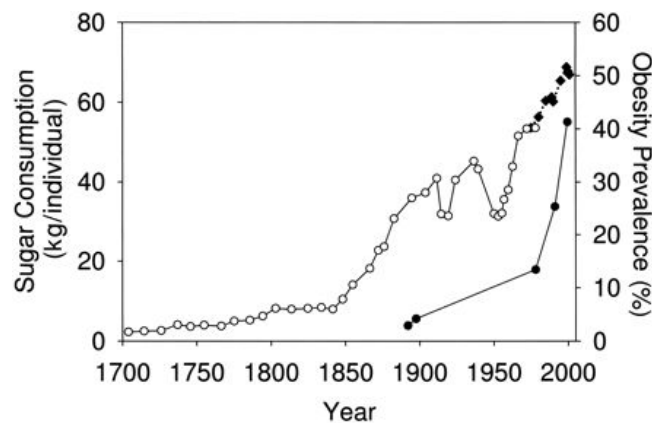


Figura 1: Johnson, R.J.; Segal, M.S.; Sautin, Y.; Nakagawa, T.; Feig, D.I.; Kang, D.; Gersch, M.S.; Benner, S.; Sánchez-Lozada, L.G. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 86, 899–906. (Figura 1)

Metodología

Búsqueda de literatura

Se realizaron búsquedas de literatura utilizando la base de datos computarizada PubMed/MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Busqué publicaciones relacionados con la fructosa y qué patologías se asocian a un sobreconsumo de esta, además de los efectos del ejercicio físico en la prevención y tratamiento de estas patologías. Finalmente, hice una búsqueda sobre la fructosa en el desempeño deportivo. Se usaron las siguientes palabras clave:

- fructose AND metabolic syndrome
- fructose AND appetite
- fructose AND aerobic exercise

- fructose AND aerobic exercise AND strength exercise
- "Strasser B"[au]
- fructose AND exercise performance

Con estas palabras clave, hice una selección de 6 artículos de revisión y gracias a estos, la búsqueda se amplió al examinar las listas de referencias de todas las publicaciones relevantes citadas. En "Strasser B"[au] se utilizó este autor para el apartado "3.2 Ejercicio de fuerza/cargas".

En la búsqueda "fructose AND aerobic exercise AND strength exercise" solo encontré un resultado. Este resultado era un artículo de revisión muy actual (2017), el cual, mostraba los beneficios de ambos protocolos de actividad física. De la bibliografía citada en este artículo de revisión, pude ampliar las referencias, sobretodo en el apartado 3.1 del ejercicio aeróbico.

Criterio de selección

Para su inclusión final, las publicaciones debían cumplir, al menos, con uno de los siguientes criterios: (1) Reportar efectos adversos del consumo de únicamente la fructosa o en comparación con la glucosa y los eventos metabólicos que ocurren por dicho consumo de fructosa. (2) Ser un artículo de revisión o metaanálisis preferentemente en inglés. (3) Contener los efectos y mecanismos moleculares del ejercicio físico en la mejora de dichos efectos adversos y/o (4) Usar el consumo de fructosa para la mejora del rendimiento deportivo.

Palabras clave	Publicaciones
Fructose + metabolic syndrome (review)	155
Fructose + appetite (review)	54
Fructose + aerobic exercise + strength exercise (review)	1 (contenido ejercicio aeróbico)
"Strasser B"[au]	93 (selección cronológico de diversos estudios de este autor)
Fructose + exercise performance	25

Parte I - Metabolismo de la fructosa

Gran parte de la fructosa de la dieta occidental, proviene de la sacarosa siendo un disacárido con glucosa o en forma única como es el Jarabe de maíz de alta fructosa (HFCS) de productos ultraprocesados industriales.

Si se ha ingerido sacarosa, se ha de hidrolizar previamente a la absorción, mediante la sacarasa en el intestino. Una vez tenemos la fructosa libre, se absorbe en el duodeno y yeyuno, gracias a la proteína transportadora GLUT5 (cara apical) y GLUT2 (cara basal), la cual, no depende de sodio para este proceso así como si que se requiere en la absorción de glucosa.

Una vez la fructosa se ha absorbido y ha pasado hacia el torrente sanguíneo (puede estar en forma lineal o cíclica) es dirigido hacia el hígado a través de la vena porta. El hígado metaboliza la mayor parte de la fructosa a través de su entrada por el transportador GLUT2. Esta fructosa se metaboliza rápidamente y sin una regulación enzimática tan fina como ocurre con la glucosa, lo que produce una serie de efectos que están relacionados con la patogénesis en la obesidad [4,5].

La fructosa se fosforila rápidamente mediante la fructoquinasa (KHK) para generar fructosa-1-fosfato (F1P). La fosforilación de la fructosa ocurre rápidamente de tal forma que los niveles celulares de trifosfato de adenosina (ATP) caen rápidamente, dando lugar AMP [6,7]. Los estudios en humanos han confirmado la capacidad de pequeñas dosis de fructosa para causar la depleción de ATP en el hígado después de la inyección intravenosa [6,8].

Posteriormente, mediante la actividad de una aldolasa, se forma a partir de la F1P, dos triosas. Una es gliceraldehído (GA) y la otra dihidroxiacetona fosfato (DHAP).

Como vemos en la figura 2 estas dos triosas pueden seguir 3 caminos diferentes:

- 1) Participar en la ruta glucolítica produciendo piruvato debido a su paso a gliceraldehído-3P. Este piruvato se convierte en ácido láctico en condiciones anaeróbicas o entra en el ciclo del ácido cítrico como acetil CoA en condiciones aeróbicas, liberando así energía.
- 2) La dihidroxiacetona se puede reducir a glicerol-3-fosfato, que es necesario para la síntesis de lípidos que incluyen TG y fosfolípidos.

3) La dihidroxiacetona se puede condensar para formar fructosa-1,6-difosfato, formando glucosa o glucógeno.

Por tanto, a diferencia de la glucosa, la fructosa puede entrar en la vía glucolítica sin un punto de regulación que proporcionaba la fosfofructoquinasa ya que esta enzima está controlada alostéricamente por sus productos (citrate y ATP) produciendo una retroalimentación negativa. La fructosa, en cambio, se introduce rápidamente en el siguiente paso de la vía glucolítica.

Es por esta razón, que al consumir grandes cantidades de fructosa se estimulan las vías glucolíticas y lipogénicas en la célula y, a diferencia de la glucosa, que sería desplazada al almacenamiento de glucógeno [9].

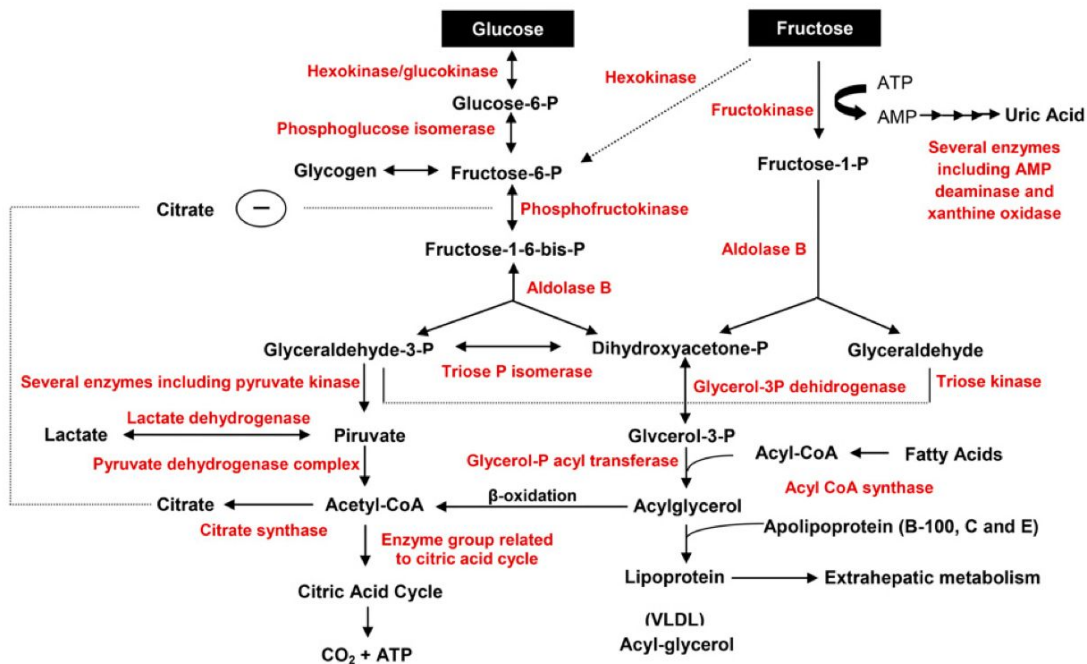


Figura 2: Metabolismo de la glucosa y la fructosa

Waleska C Dornas, Wanderson G de Lima, Maria L Pedrosa, and Marcelo E Silva. Health Implications of High-Fructose Intake and Current Research. Research in Biological Sciences—Center for Research in Biological Sciences (NUPEB), Department of Biological Sciences, Institute of Exact and Biological Sciences, and Department of Foods, School of Nutrition, Federal University of Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil

Parte II - Fructosa y Efectos Adversos (Síndrome metabólico)

Los efectos metabólicos adversos observados con las dietas con alto contenido de sacarosa parecen estar directamente relacionados con el componente de fructosa de la sacarosa [10]. Los efectos negativos de la ingesta excesiva de fructosa se puede dividir en cuatro secciones que comentaremos posteriormente: dislipemias, acumulación de grasa visceral, hiperuricemia y generación de estrés en el retículo endoplasmático. Estos efectos adversos y patologías, se pueden englobar en el cuadro clínico llamado síndrome metabólico. A lo largo de las dos últimas décadas, se ha ido perfilando el diagnóstico del síndrome metabólico (OMS 1999 ATPIII 2001, etc...). En este estudio nos vamos a basar en los criterios de American Heart Association (2005), donde describe el síndrome metabólico como un grupo de estados fisiológicos y metabólicos que ponen en riesgo de desarrollar una enfermedad cardiaca y diabetes tipo 2 en pacientes que cumplan 3 o más de los siguientes criterios citados a continuación:

- Perímetro abdominal (obesidad central) >102 cm hombres y >88 cm mujeres
- Hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dL
- Hipertensión arterial $\geq 130/85$ mmHg o estar tomando medicamentos para la presión arterial alta
- Colesterol HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres
- Glucosa de ayunas alta (>100 mg/dL o estar tomando medicamentos para la glucosa elevada)

Ahora pasaremos a hablar de la patogénesis inducida por la fructosa desde varios puntos de vista metabólicos que, finalmente, conllevan a desarrollar el síndrome metabólico (figura 4):

1. Dislipemias y lipogénesis inducida por un excesivo consumo de fructosa.

Un consumo excesivo de fructosa o sacarosa tiene un papel importante sobre las alteraciones del metabolismo lipídico (lipogénesis y dislipemias). Una hipótesis que se sugiere es que la resistencia a la insulina inducida por la fructosa está relacionada con la deposición de lípidos ectópicos y la lipotoxicidad específica de los tejidos [11, 12].

Como hemos explicado en el metabolismo de la fructosa anteriormente, el gliceraldehído proporciona cadenas de carbono para la producción de piruvato, que va a las mitocondrias, donde se reduce a Acetil-CoA. En la matriz mitocondrial, el Acetil-Coa se convierte en citrato a través del ciclo de Krebs y luego migra de la mitocondria al citoplasma, donde la

enzima ACC (Acetil-CoA Carboxilasa) lo convertirá en malonil-CoA. El exceso de malonil-coA en el citoplasma inhibe la actividad de la proteína carnitina palmitoil transferasa 1 (CPT-1), bloqueando así el transporte de lípidos a la mitocondria y deteniendo la β -oxidación [13]. Malonil-coA se convertirá en acil-coA por la enzima ácido graso sintasa (FAS). Un aumento excesivo de acil-CoA promoverá esta dislipemia mediante un aumento de la VLDL y los TG. También una parte de este acil-CoA formarán metabolitos lipídicos como los DAG (diacilglicerol). Estos metabolitos lipídicos están relacionados con la resistencia a la insulina mediante la activación de la proteína c-jun-N terminal quinasa-1 (JNK1) [14]. Esta proteína conduce a la resistencia a la insulina hepática a través de la fosforilación de IRS-1 en el residuo Serina 307. Este mecanismo de resistencia a la insulina hepática perpetúa la gluconeogénesis hepática, lo que lleva a un marcado aumento de la glucosa en sangre [15].

2. Aumento de grasa visceral y abdominal:

La obesidad abdominal juega un papel importante en la resistencia a la insulina. En humanos, se ha reconocido durante varias décadas que la distribución de la grasa abdominal se asocia con enfermedades metabólicas y cardiovasculares [16], y que la grasa abdominal contribuye mucho más a la resistencia a la insulina que la grasa subcutánea [17]. Como vemos en algunos estudios con humanos, una dieta alta en fructosa ha demostrado aumentar la grasa visceral y abdominal. Dando lugar, a un aumento de la resistencia a la insulina debido a un desbalance de adipoquinas, aumento de NEFAs (ácidos grasos no esterificados) y una inflamación sistémica [18,19].

3. Ácido Úrico:

Un consumo elevado de fructosa aumenta el ácido úrico en plasma, y este efecto puede estar involucrado en el desarrollo de hipertensión arterial, gota, enfermedades cardiovasculares entre otras. La causa de esto, es debido a que la fructoquinasa eleva el ratio de AMP:ATP. El aumento de la concentración y acumulación de AMP provoca que el ciclo de las purinas se vea favorecido a su catabolismo a inosina mediante la enzima AMP desaminasa y posteriormente con la xantina oxidasa a ácido úrico desde la hipoxantina (figura 3). El ácido úrico es un potente inhibidor de la enzima óxido nítrico sintasa que actúa en la producción de óxido nítrico mediante la conversión de arginina en citrulina [20]. Este óxido nítrico tiene como función destacable su efecto vasodilatador.

Según el estudio de Takahiko Nakagawa, el ácido úrico provoca una disfunción endotelial que dificulta la captación de glucosa por los tejidos periféricos y una vasoconstricción, y como resultado, resistencia a la insulina e hipertensión [20].

En el estudio de Madero M y compañeros, concluyeron que la fructosa induce hipertensión sistémica a través de varios mecanismos mencionados anteriormente (inhibir la producción de NO) provocando efectos nocivos en los diferentes órganos como riñón, endotelio, corazón [21].

Gracias a estos estudios, se concluye que mediante la producción de ácido úrico (debido al metabolismo de la fructosa) aumenta el riesgo de padecer múltiples patologías englobadas en el síndrome metabólico, como son enfermedades cardiovasculares y diabetes.

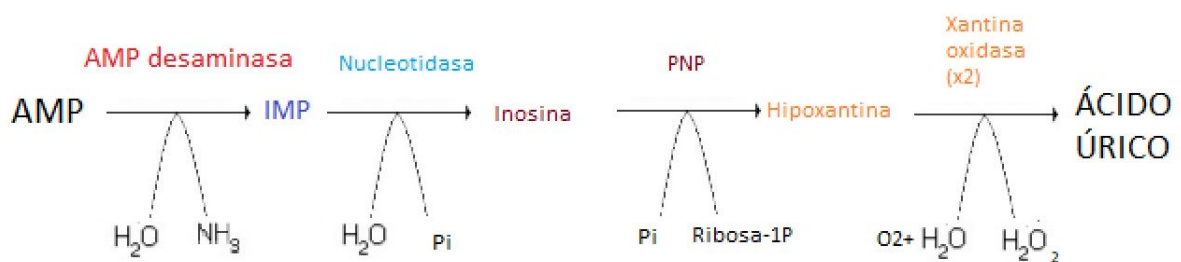


Figura 3: Producción de ácido úrico a partir de AMP.

4. Especies Reactivas de Oxígeno (ROS):

También hay que destacar que el estrés oxidativo y el estrés del retículo endoplásmico parecen estar implicados en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo II [22-25]. El consumo de fructosa, activa la formación de ROS y aumenta la expresión de proteínas inflamatorias en el hepatocito, lo que contribuye al daño tisular y la inflamación [26]. Tal como se ha dicho previamente, la fructosa puede existir en dos formas estereoisómeros diferentes: una lineal (forma de cetona) y la otra en forma de anillo furanosídico (fructofurano). En el torrente sanguíneo, la mayoría de la fructosa está en forma lineal, con el grupo cetona expuesto y susceptible a reacciones de fructosilación de proteínas (un fenómeno muy similar a la glicosilación) liberando grandes cantidades de anión superóxido [27]. Este incremento de ROS llevan al sistema a aumentar la respuesta antioxidante [28]. La administración a largo plazo de fructosa puede provocar el colapso del sistema antioxidante [29, 30]. Además, este desequilibrio en el estado redox y el daño celular, conducen a la liberación de citoquinas proinflamatorias como TNF α y IL-6 activando

a las quinasas de la familia JNK. Estas quinasas, como hemos comentado anteriormente, fosforilan en residuos Ser de la proteína insulín receptor substrate 1 (IRS-1), la cual, inhibe parcialmente la señalización del receptor de la insulina y, por tanto, provocando resistencia a la insulina.

Por otro lado, las quinasas JNK fosforilan y activan el factor de transcripción AP-1. Este factor de transcripción, tiene como diana, genes inflamatorios y de síntesis de citoquinas proinflamatorias por el hepatocito. Por lo que, este estado proinflamatorio se retroalimenta y magnifica, dando lugar a una menor expresión del gen de la insulina y peor señalización de su receptor [31].

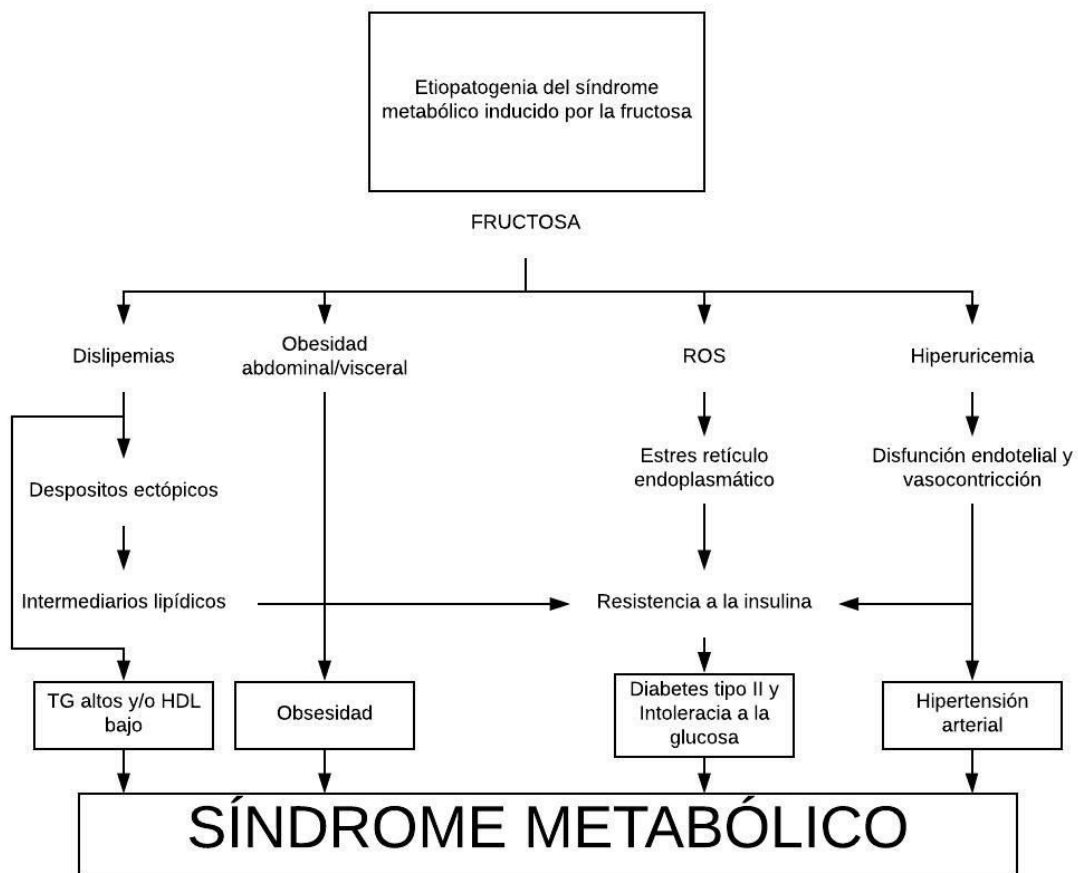


Figura 4: Etiopatogénesis del síndrome metabólico inducido por alto consumo de fructosa

5. Fructosa y Control del apetito

En cuanto al control del apetito, estudios con roedores mostraron una mayor ingesta de alimentos, mientras que la inyección de glucosa tuvo el efecto opuesto [32].

Como hemos comentado en el apartado del metabolismo de la fructosa, esta no es capaz de estimular la insulina pero también parece no estimular la liberación de leptina y no suprime la liberación de grelina.

Estas tres hormonas peptídicas desempeñan un papel fundamental en el control de la ingesta de alimentos y el gasto de energía basal, actuando tanto en el sistema nervioso central como en los tejidos periféricos [33,34].

Por otro lado, estudios en animales y el han demostrado que después de la administración de fructosa también afectan los péptidos del apetito hipotalámico . La expresión del péptido YY (PYY), neuropéptido Y (NPY) y pro-opiomelanocortina (POMC) se redujo significativamente después de 2 semanas de consumo de fructosa o glucosa provocando un efecto orexigénico, pero la fructosa además, estimuló la expresión del ARNm del receptor cannabinoide 1 (CB1) [35] y moduló el sistema serotoninérgico, dando una sensación de bienestar [36]. Podemos añadir, como elemento a tener en cuenta, los efectos sobre el aprendizaje y la memoria [37].

Estos hallazgos explican en parte el aumento de la prevalencia de la obesidad en las personas que consumen este nutriente en forma de bebidas azucaradas o alimentos ultraprocesados y su dificultad para cambiar de hábitos alimenticios [38] (figura 5).

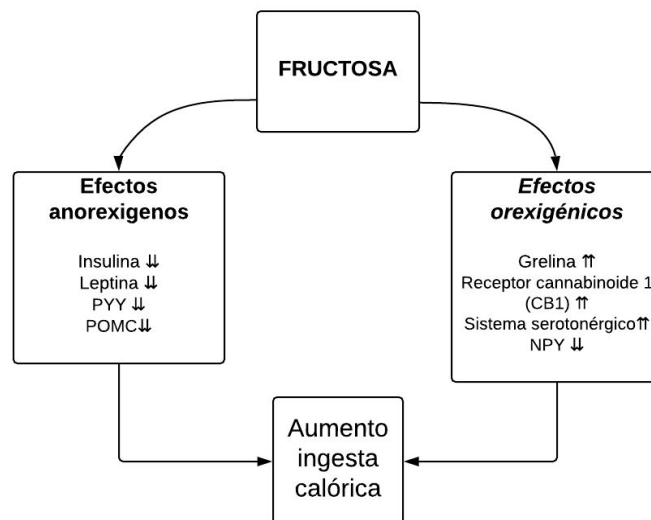


Figura 5: Efectos de la fructosa a nivel hipotalámico y hormonal en la regulación del apetito

Parte III - Efectos atenuantes del ejercicio físico en una dieta excesiva en fructosa

Como hemos podido observar anteriormente, la fructosa está relacionada con varias complicaciones metabólicas. En la sociedad actual ha habido un aumento de la ingesta calórica, junto a la disminución progresiva de la práctica del ejercicio físico por parte de la población mundial [39]. A parte de reducir el consumo de fructosa, una de las primeras propuestas para mejorar la patogenia de las diferentes enfermedades asociadas con la obesidad y diabetes inducida por la fructosa, es mediante la actividad física. Se han estudiado los dos tipos de ejercicio físico en relación con la mejora de la salud, como es ejercicio aeróbico y de alta intensidad/cargas.

3.1 Ejercicio Aeróbico

El ejercicio aeróbico es el más común y el más estudiado. Ya había diversos estudios en humanos a principios del siglo XX en los cuales se veía que ya había una mejora de la sensibilidad a la insulina, con una mejora del uso de glucosa por los tejidos periféricos [40]. Posteriormente, se vio que poco después de una sesión de ejercicio, los GLUT4 (proteína transportador de glucosa regulada por la insulina localizada en los adipocitos, el músculo esquelético y el miocardio) son distribuidos homogéneamente por la membrana plasmática, así como cuando hay estimulación de la insulina [41]. Uno de los principales mecanismos propuestos para este fenómeno es la activación de la proteína sensible a los niveles intracelulares de AMP, la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), que se considera esencial para el control del equilibrio energético [42]. Cuando se activa, AMPK promueve la fosforilación y activación del sustrato Akt. Esta proteína, promoverá la liberación de GLUT4, permitiendo que el transportador vaya a la membrana celular a través de mecanismos independientes de acción de la insulina y por tanto una mejor captación de la glucosa y mejora de la sensibilidad a la insulina [43,44].

Podemos concluir que el ejercicio aeróbico produce una acción agonista de la insulina en el músculo esquelético. Sin embargo, este proceso metabólico producido por el ejercicio aeróbico no es únicamente en el músculo esquelético [45,46], sino que también se extiende a otros tejidos clave, como el hígado, el hipotálamo y tejido adiposo [47-49].

Más concretamente en el hígado de ratas, una sesión de ejercicio aeróbico, ya es suficiente para reducir la expresiones de genes gluconeogénicos como fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y glucosa-6-fosfatasa (G6Pase) los cuales, provocan una reducción de los niveles sanguíneos de glucosa y mejorando estados hiperglucémicos [48]. Se mostró que el ejercicio aeróbico aumenta la expresión del gen de la insulina mediante la reducción de los niveles de PTP-1B, una proteína que es capaz de regular negativamente la transducción de señal de insulina [47]. Por tanto se ve una mayor sensibilidad a la insulina en varios tejidos que son responsables del control metabólico [45,50].

En cuanto al tejido adiposo, se sabe que en la obesidad, el papel endocrino de este cobra un papel muy importante como tejido proinflamatorio. Si a lo anterior, le sumamos a la generación de ROS por el consumo de fructosa, lleva al organismo a una inflamación sistémica, con elevadas citoquinas como IL-6 y TNF- α como explicamos anteriormente. Se ha visto que los miocitos de humanos secretan IL-6 durante el ejercicio aeróbicos, pero en este caso, es antiinflamatorio ya que, no se co-secreta con TNF- α como pasa cuando es secretado por los macrófagos. Cuando es secretado por los miocitos, IL-6 tiene un efecto antiinflamatorio porque estimula la liberación de citoquinas antiinflamatorias, como IL-1ra (antagonista del receptor) e IL-10. Además, IL-6 tiene un papel endocrino, aumentando la producción de glucosa por el hígado y la lipólisis por el tejido adiposo [53].

Otro marcador favorecido por el ejercicio aeróbico es la mejora del perfil lipídico alterado por la fructosa. En el metaanálisis realizado por León y Sánchez encontraron que después de 12 semanas o más de intervención en humanos con ejercicios aeróbicos, los sujetos tenían una reducción media del 3,7% en los niveles de triglicéridos, mientras que los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) se elevaron en un 4,6% y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se redujeron en un 5%, en promedio [54,55].

Anteriormente, vimos que la regulación del apetito estaba afectada por altos consumos de fructosa. Hay múltiples estudios con ratones de cómo el ejercicio aeróbico mejora la regulación del apetito. En el estudio de Ropelle [51], observaron que cuando los grupos de ratones se sometían a una sesión de ejercicio aeróbico, que incluía correr y nadar, los niveles de ARNm de pro-opiomelanocortina (POMC) aumentaron y los niveles de neuropéptido-Y (NPY) disminuyeron en el hipotálamo de estos animales provocando una menor ingesta y un efecto anorexigénico.

En otro estudio de Rodrigues y coautores [52] demostraron que el ejercicio aeróbico redujo la fosforilación y la translocación de FoxO1 en el núcleo, inhibiendo así la transcripción de neuropéptidos orexigénicos y aumentando la expresión del gen de la insulina.

A partir de estos estudios se especula del posible papel del ejercicio aeróbico como una posible herramienta para la regulación del apetito y mejora de la obesidad.

Gracias a estos resultados anteriores, se concluye que el ejercicio aeróbico tiene efectos a nivel de control de apetito, reducción de tejido graso visceral, mejora de la sensibilidad de la insulina y de mejor perfil lipídico. Todo esto previene el riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares y diabetes asociados a la obesidad.

3.2 Ejercicio de fuerza/cargas

El ejercicio con cargas o ejercicio anaeróbico láctico, está bastante respaldado en la actualidad para la prevención de enfermedades occidentales relacionadas con obesidad y patologías asociadas al síndrome metabólico. Esta afirmación se ha visto apoyada por un estudio reciente publicado este mismo año, donde hace una revisión de múltiples estudios sobre los beneficios y la prescripción del ejercicio de alta intensidad y de fuerza para el tratamiento de diabetes tipo II. En dicho estudio, Codella R y compañeros, concluyeron que se puede prescribir entrenamiento de alta intensidad incluso frente a enfermedades cardiovasculares, enfermedad vascular periférica u osteoartritis además que diversos estudios han demostrado que el de fuerza es más eficiente que el ejercicio aeróbico para mejorar el control glucémico. Anima a la población a usar este tipo de entrenamiento debido a sus múltiples beneficios en las complicaciones relacionadas con la diabetes y su bajo coste [56].

En diversos estudios de Barbara Strasser y compañeros [57-59] se han investigado sobre los efectos del entrenamiento de fuerza en las patologías englobadas en el síndrome metabólico.

En el primer artículo de revisión en el 2010 [57], se analizó al entrenamiento de fuerza como tratamiento del síndrome metabólico. En dicho artículo Strasser y compañeros, llegaban a la conclusión de los múltiples beneficios significativos en los marcadores asociados al síndrome metabólico. Como por ejemplo una disminución significativa de la HbA1c (Hemoglobina Glucosilada A1c es aquella hemoglobina que ha sufrido una unión con

glúcidos en estados hiperglucémicos de manera crónica) en personas con metabolismo de glucosa anormal, una reducción de la grasa visceral (independientemente de si se realizaba el entrenamiento sin restricción calórica) junto una mejora del perfil lipídico HDL y LDL y además, de una reducción de la presión arterial (aunque esta última no tan significativa como las demás pero desmiente la creencia de que dicho entrenamiento con cargas aumenta la presión arterial).

En los años posteriores, Strasser hizo más estudios detallando más específicamente estas mejoras. En el estudio del 2012 [58], Strasser intentó dilucidar los beneficios del entrenamiento de fuerza sobre la adiposidad visceral y el estado inflamatorio asociado a ella. En dicho estudio, apoyo a este tipo de actividad física en frente al ejercicio aeróbico común, ya que una pérdida de masa muscular conlleva a un mayor riesgo de sufrir desórdenes metabólicos. Sugiere que el entrenamiento de fuerza/cargas puede promover, gracias a un aumento en la masa muscular, una redistribución de grasa corporal y de cómo resultado, una mejor sensibilidad a la insulina, mejor actividad mitocondrial y menor inflamación (figura 6).

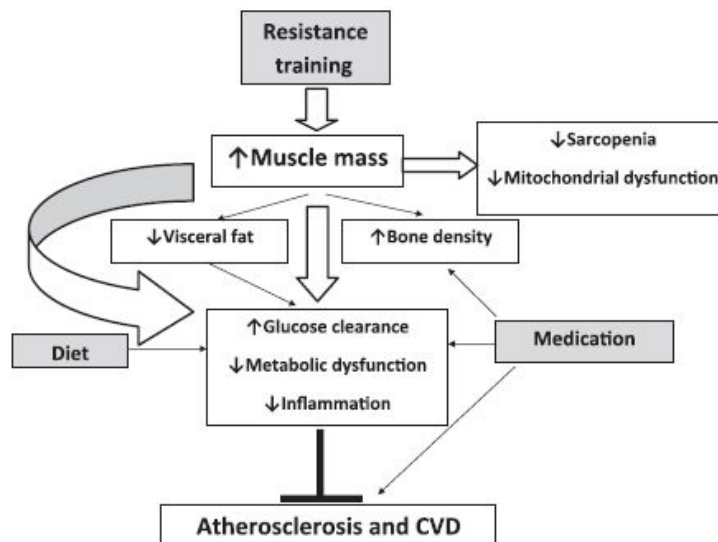
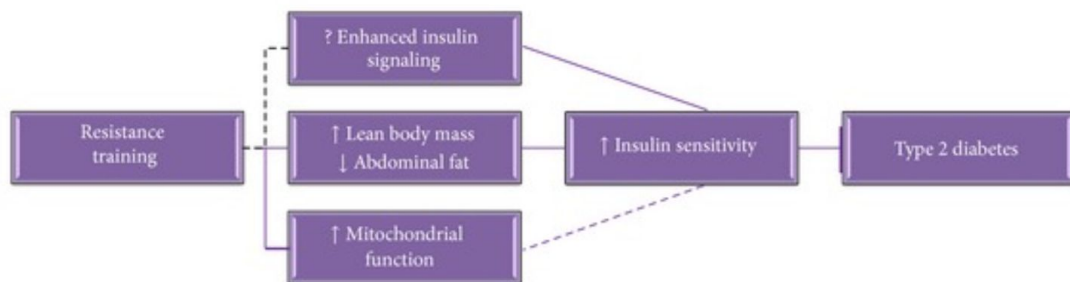


Figura 6: Efectos del trabajo con cargas en la prevención de enfermedades cardiovasculares y riesgo aterosclerótico
 Strasser B1, Arvandi M, Siebert U. Resistance training, visceral obesity and inflammatory response: a review of the evidence. *Obes Rev.* 2012 Jul;13(7):578-91. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.00988.x. Epub 2012 Mar

Un año después, en el 2013 [59] realizó un estudio en búsqueda de los mecanismos moleculares por el cual se produce una mejora y prevención de la diabetes tipo II con el entrenamiento con cargas (figura 7).



Barbara Strasser and Dominik Pesta. Resistance Training for Diabetes Prevention and Therapy: Experimental Findings and Molecular Mechanisms. Biomed Res Int. 2013; 2013: 805217.

Figura 7: Efectos del trabajo con cargas en la mejora de la sensibilidad insulínica y tratamiento y prevención de DTII

Observaron dos beneficios, uno independiente a la ganancia de la masa muscular, en la cual vemos un aumento de las proteínas clave de señalización de la insulina, aumento del consumo de oxígeno después del ejercicio, disminución de la masa de tejido adiposo, aumento del contenido mitocondrial (afectando positivamente la capacidad de oxidación de los ácidos grasos) y la homeostasis mejorada de la glucosa debido a las tasas aumentadas de síntesis de glucógeno provocando una mejor acción de la insulina.

Por otro lado, la ganancia de masa muscular también tiene un rol importante en estas mejoras como por ejemplo aumento de la expresión proteica del GLUT4 o gasto de energía en reposo mayor.

En cuanto a los mecanismos moleculares de los beneficios del entrenamiento con cargas vamos a basarnos en el estudio reciente de Strasser y compañeros, [60] donde podemos hablar de dos hechos que se producen durante la contracción muscular en el entrenamiento con cargas: oxidación de los sustratos energéticos y estrés mecánico (figura 8).

En el primer hecho, la oxidación de sobretodo glucógeno muscular entre otros sustratos energéticos, provoca una disminución del ratio energético (ATP/AMP) y redox (NADH/NAD+) lo que conlleva una cascada de señalización corriente abajo activando proteínas de la familia de las sirtuinas (SIRT) y AMPK. Estas producen la biogénesis

mitocondrial y capacidad antioxidante y por tanto, una mayor oxidación de ácidos grasos, gracias a la activación de los factores de transcripción FOXO1 y PGC1 α . Por otro lado, está oxidación de sustratos energéticos forma especies reactivas de oxígeno (ROS) que estimulan a una mayor funcionalidad mitocondrial y una potenciación de la capacidad antioxidante mediante el aumento de enzimas como superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPX) y peroxirredoxinas (PRDX).

Por otro lado, tenemos que el trabajo con cargas provoca una tensión mecánica en los miocitos, los cuales activan una serie de vías que aumentan la captación de glucosa, crecimiento muscular entre otros debido al aumento de calcio citoplasmático. Como vemos en la figura número 7, este aumento de calcio provoca que la calmodulina (CaMK) II (un sensor crítico para la señalización del calcio intracelular y la remodelación muscular) se active de una manera dependiente de la intensidad del ejercicio. CaMK II fosforila los factores de transcripción como las histonas deacetilasas (HDAC), que tras la fosforilación se exportan desde el núcleo y conducen a la activación de factores de transcripción tales como el factor potenciador de miocitos (MEF) 2 y sus genes diana (entre ellos GLUT 4).

Por otro lado, estimula el crecimiento y diferenciación y detiene la autofagia gracias a la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR. También vemos cómo el estrés mecánico ayuda a la biogénesis mitocondrial mediante el coactivador transcripcional PGC1 α .

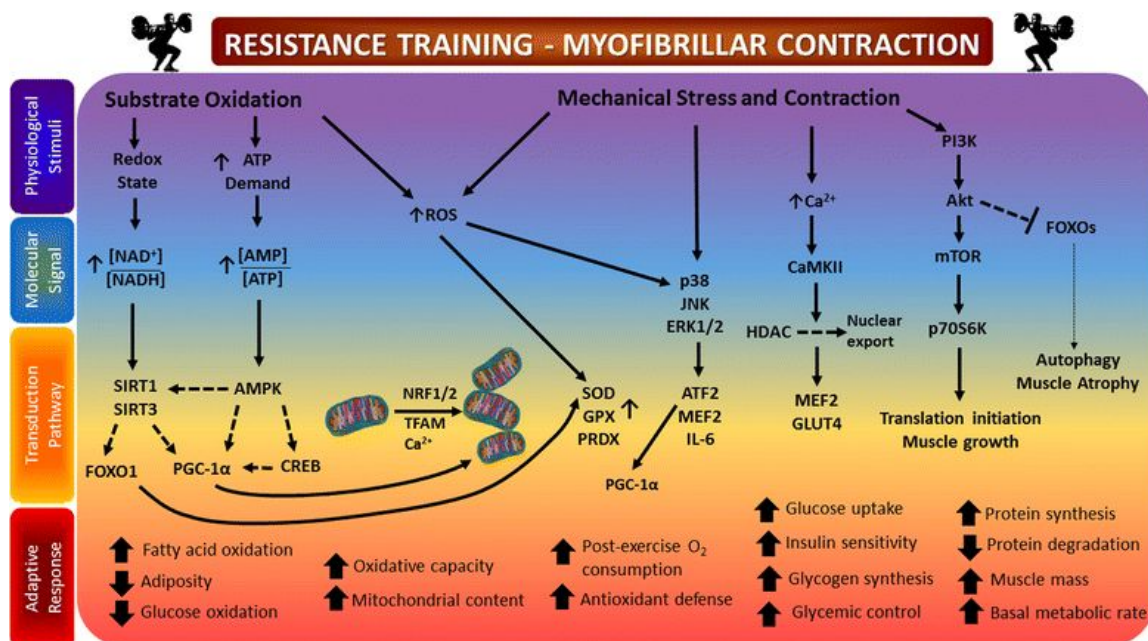


Figura 8: Resumen de los estímulos fisiológicos desencadenados por el entrenamiento de resistencia y los mecanismos de señalización molecular que conducen a una cantidad de respuestas adaptativas beneficiosas.

Dominik H. Pesta, Renata L. S. Goncalves, Anila K. Madiraju. Barbara Strasser and Lauren M Sparks. Resistance training to improve type 2 diabetes: working toward a prescription for the future. Nutrition & Metabolism 2017 14:24 <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0173-7>

Parte IV - Consumo de fructosa durante la actividad física

El objetivo del uso de bebidas deportivas por deportistas es debido a un intento de la mejora del rendimiento deportivo y/o prevenir la pérdida de agua, sodio e hipoglucemia.

La ingestión de bebidas deportivas preparadas con carbohidratos (sobre todo glucosa) estimulan la absorción de agua y sal, debido a que la absorción de glucosa y sodio depende de si debido a las proteínas de transporte sodio-glucosa (SGLT1) en el intestino [61]. Entonces, las bebidas que contienen glucosa resultan en mayor retención de agua y absorción de sodio en comparación con la equivalente de fructosa [62]. Los estudios han demostrado que las bebidas que contienen glucosa aumentan la oxidación de carbohidratos exógenos y mejoran el rendimiento y la resistencia del ejercicio [63,64].

Ahora bien, se ha visto que las bebidas deportivas que combinan glucosa con fructosa presentan una serie de ventajas en comparación a las que contienen la misma cantidad de un único de los dos monosacáridos:

a. Biodisponibilidad de los carbohidratos ingeridos: La ingestión de bebidas que contienen una combinación de glucosa + fructosa, incrementa la captación de carbohidratos y agua cuando se comparaba con otra bebida que tenía los mismos gramos de carbohidratos pero únicamente de glucosa o fructosa.

La explicación a este hecho es atribuido a que estos dos monosacáridos no comparten transportador en los enterocitos. Como hemos comentado anteriormente, la glucosa usa el transportador SGLT1, mientras que la fructosa, GLUT5 (figura 9). Por tanto, se puede captar más carbohidratos por unidad de tiempo [68].

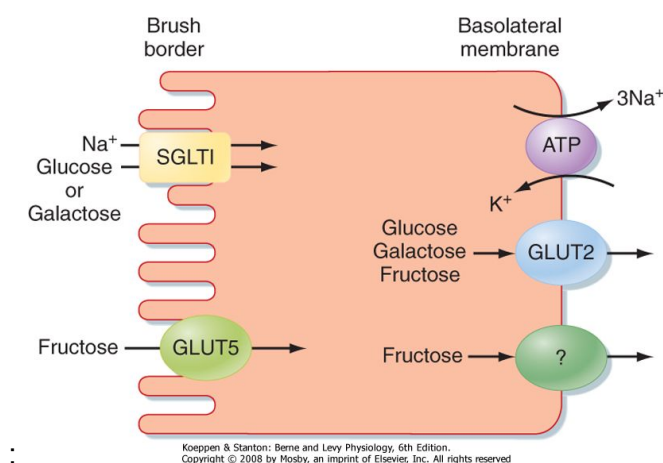


Figura 9: Absorción de la glucosa y fructosa por los enterocitos. La glucosa necesita un cotransportador con sodio mientras que la fructosa usa GLUT5.

Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition

b. Oxidación de carbohidratos exógenos: Gracias a esta mayor captación de carbohidratos, se produce un aumento de oxidación. En varios estudios [65, 68] vieron que la ingesta de fructosa + glucosa aumenta 20-50% la oxidación de carbohidratos exógenos. En dicho estudio argumentaba este aumento de la oxidación debido a que la fructosa y la glucosa son absorbidos a través de diferentes transportadores, y por lo tanto, la combinación puede permitir que se absorban más carbohidratos totales en un período de tiempo dado.

En el gráfico extraído del estudio Jeukendrup (figura 10), podemos observar que el ratio de oxidación de únicamente glucosa (círculos) tiende a oxidarse a un ritmo de 1 gr/min. En cambio, este ratio de oxidación aumenta entre un 20-50% si se co-ingiere con fructosa (cuadrados). En ese gráfico la intensidad es entre 50% y 60% del VO₂max, ya que, si aumentamos la intensidad sobre el 60% de VO₂max, no aumenta la oxidación de carbohidratos exógenos.

Además, otros estudios dicen que la absorción de fructosa se ve potenciada si se consume junto glucosa [66]. En cambio, si usamos como única fuente de carbohidratos la fructosa, los estudios indican un peor desempeño en el ejercicio físico y problemas gastrointestinales como diarrea [67].

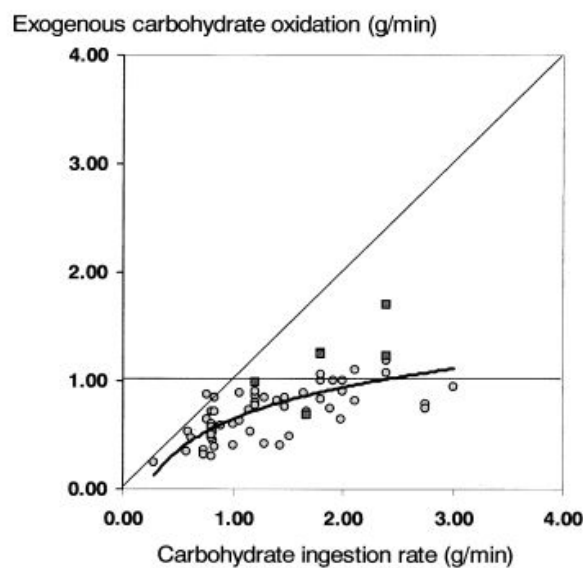


Figura 10: Oxidación máxima de carbohidratos exógenos durante el ejercicio en función de la ingesta de carbohidratos
Jeukendrup AE .Carbohydrate intake during exercise and performance. Nutrition. 2004 Jul-Aug;20(7-8):669-77

En el estudio de Asker E. Jeukendrup y compañeros, pone en manifiesto las diferentes cantidades de carbohidratos durante el ejercicio, dependiendo de la intensidad y duración de este en base a lo mencionado anteriormente [69].

Ejercicios de larga duración (>2,5–3,0 h)

Los deportistas de élite en deportes de larga duración muestran un mejor desempeño durante la actividad física consumiendo altas cantidades de carbohidratos ($\sim 90 \text{ g} \cdot \text{h}^{-1}$) en un ratio de glucosa:fructosa de 2:1. Esta cantidad parece ser el punto, en donde, se maximiza la oxidación de carbohidratos exógenos cuando los depósitos de glucógeno se han depletado.

Ejercicios con periodos de alta intensidad y baja intensidad (1-2,5h)

Estos deportes incluyen deportes en equipo (fútbol, básquetbol...) o deportes donde hay arrancadas y paradas (por ejemplo tenis entre otros).

En estos deportes hay que tener en cuenta la naturaleza de dicha actividad (si hay descansos donde tomar alimentos sólidos entre otras variables). En general, el rango óptimo de carbohidratos a consumir es entre 30-60 g por cada hora de ejercicio físico. El consumo de fructosa aquí, no es tan importante debido a que a esas cantidades, los transportadores de glucosa no están saturados, así que el atleta debe ir probando para encontrar una relación de carbohidratos que se adapte a sus necesidades individuales (mejor digestión y evitar el malestar gastrointestinal) [69].

Conclusión

Para finalizar este estudio, podemos concluir que mediante una serie de eventos metabólicos producidos por el abuso del consumo de fructosa, provoca una serie de patologías que pueden ser englobadas en el cuadro clínico del síndrome metabólico.

Los efectos nocivos del consumo de fructosa son: resistencia a la insulina, perfil lipídico empeorado (aumento TG y descenso del colesterol HDL), aumento del ácido úrico e hipertensión y obesidad abdominal. Estos efectos se ven magnificados por un estado proinflamatorio causado por un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS). Todo lo mencionado anteriormente, dan al individuo afectado, una predisposición de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo II, etc.

El ejercicio físico se ha visto como una herramienta fundamental para la mejora y prevención de estas diversas patologías ya que, mejora mucho de estos parámetros (mayor sensibilidad a la insulina, mejor perfil lipídico, menor inflamación, etc) (figura 11).

Hay que destacar que la suplementación con fructosa en deportistas que buscan el rendimiento deportivo es una herramienta muy efectiva debido a su mayor tasa de oxidación de carbohidratos por unidad de tiempo, gracias a que no comparten el mismo transportador en su absorción por los enterocitos.

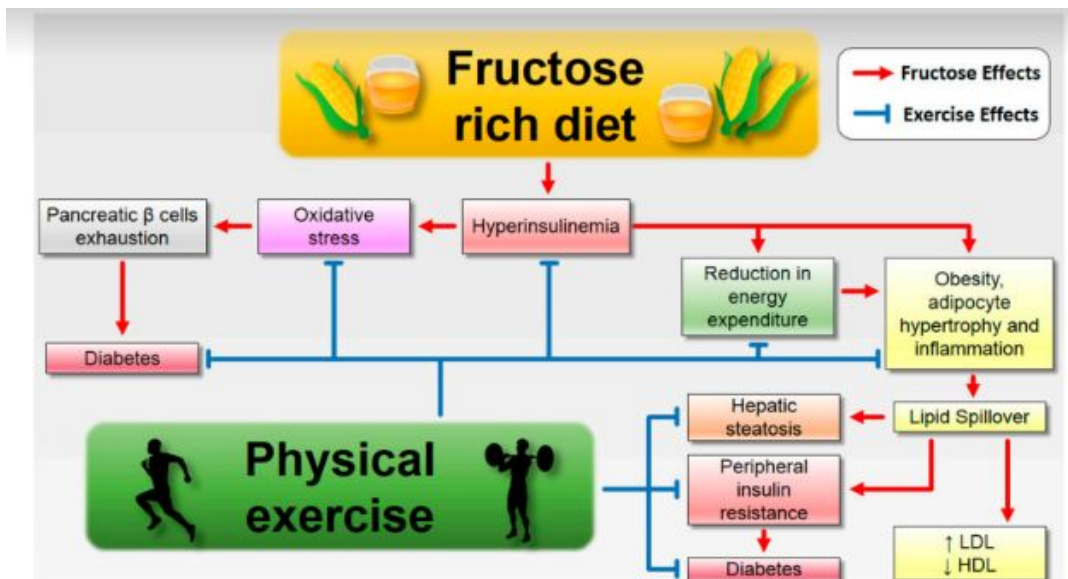


Figura 11:

Resumen de los efectos producidos por un consumo elevado de fructosa y como el ejercicio puede ayudar en prevenirlos o tratarlos.

Pereira RM, Botezelli JD, da Cruz Rodrigues KC, Mekary RA4,5, Cintra DE6, Pauli JR, da Silva ASR, Ropelle ER, de Moura LP. Fructose Consumption in the Development of Obesity and the Effects of Different Protocols of Physical Exercise on the Hepatic Metabolism. Nutrients. 2017 Apr 20;9(4). pii: E405. doi: 10.3390/nu9040405. (Figura 2)

Bibliografía

1. Bonner, William A.; Castro, Albert J. (1974). «12». *Química orgánica básica* (3ª edición). Madrid: Alhambra S.A. pp. 291-2. ISBN 84-205-0232-4.
2. Johnson, R.J.; Segal, M.S.; Sautin, Y.; Nakagawa, T.; Feig, D.I.; Kang, D.; Gersch, M.S.; Benner, S.; Sánchez-Lozada, L.G. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 86, 899–906. (Figura 1)
3. Azaïs-Braesco, V., Sluik, D., Maillot, M., Kok, F., & Moreno, L. A. (2017). A review of total & added sugar intakes and dietary sources in Europe. *Nutrition Journal*, 16, 6. <http://doi.org/10.1186/s12937-016-0225-2>
4. Scheepers A, Joost HG, Schurmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28:364–371. doi: 10.1177/0148607104028005364..
5. SLC2A2 Solute Carrier Family 2 Member 2 [Homo sapiens (Human)].
6. Bode JC, Zelder O, Rumpelt HJ, Wittkamp U. Depletion of liver adenosine phosphates and metabolic effects of intravenous infusion of fructose or sorbitol in man and in the rat. *Eur. J. Clin. Invest.* 1973; 3:436Y41.
7. Maenpaa PH, Raivio KO, Kekomaki MP. Liver adenine nucleotides: fructose-induced depletion and its effect on protein synthesis. *Science.* 1968; 161:1253Y 4.
8. Nair S, V PC, Arnold C, Diehl AM. Hepatic ATP reserve and efficiency of replenishing: comparison between obese and nonobese normal individuals. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98:466Y70.
9. Waleska C Dornas, Wanderson G de Lima, Maria L Pedrosa, and Marcelo E Silva. Health Implications of High-Fructose Intake and Current Research. *Research in Biological Sciences—Center for Research in Biological Sciences (NUPEB), Department of Biological Sciences, Institute of Exact and Biological Sciences, and Department of Foods, School of Nutrition, Federal University of Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil*
10. Sartorelli DS, Cardoso MA. 2006. Association between dietary carbohydrates and type 2 diabetes mellitus: epidemiological evidence. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 50:415-26.
11. Thresher JS, Podolin DA, Wei Y, Mazzeo RS, Pagliassotti MJ. Comparison of the effects of sucrose and fructose on insulin action and glucose tolerance. *Am J Physiol Regul Int Comp Physiol* 2000;279:R1334–440.
12. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003;144: 5159–65.
13. Foster, D.W. Malonyl-CoA: The regulator of fatty acid synthesis and oxidation. *J. Clin. Investig.* 2012, 122, 1958–1959
14. Kumashiro, N.; Erion, D.M.; Zhang, D.; Kahn, M.; Beddow, S.A.; Chu, X.; Still, C.D.; Gerhard, G.S.; Han, X.; Dziura, J.; et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011, 108, 16381–16385
15. Hirosumi, J.; Tuncman, G.; Chang, L.; Görgün, C.Z.; Uysal, K.T.; Maeda, K.; Karin, M.; Hotamisligil, G.S. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002, 420, 333–336.
16. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20–34.
17. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:2549–57.
18. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119:1322–34.
19. Le KA, Ith M, Kreis R, Faeh D, Bortolotti M, Tran C, et al. Fructose over-consumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1760–5.
20. Nakagawa, T.; Tuttle, K.R.; Short, R.A.; Johnson, R.J. Hypothesis: Fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2005, 1, 80–86.

21. Madero M, Pérez-Pozo SE, Jalal D, Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG. Dietary fructose and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2011 Feb;13(1):29-35. doi: 10.1007/s11906-010-0163-x.
22. Busserolles J, Gueux E, Rock E, Demigne C, Mazur A, Rayssiguier Y. Oligo- fructose protects against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats. *J Nutr* 2003;133:1903–8.
23. Busserolles J, Gueux E, Rock E, Mazur A, Rayssiguier Y. Substituting honey for refined carbohydrates protects rats from hypertriglyceridemic and prooxidative effects of fructose. *J Nutr* 2002;132:3379–82.
24. Wei Y, Wang D, Pagliassotti MJ. Fructose selectively modulates c-jun N- terminal kinase activity and insulin signaling in rat primary hepatocytes. *J Nutr* 2005;135:1642–6.
25. Mellor K, Ritchie RH, Meredith G, Woodman OL, Morris MJ, Delbridge LM. High-fructose diet elevates myocardial superoxide generation in mice in the absence of cardiac hypertrophy. *Nutrition* 2010;26:842–8.
26. Mandrekar, P.; Szabo, G. Signalling pathways in alcohol-induced liver inflammation. *J. Hepatol.* 2009, 50, 1258–1266.
27. Mellor, K.; Ritchie, R.H.; Meredith, G.; Woodman, O.L.; Morris, M.J.; Delbridge, L.M. High-fructose diet elevates myocardial superoxide generation in mice in the absence of cardiac hypertrophy. *Nutrition* 2010, 26, 842–848.
28. Dandona, P.; Aljada, A.; Bandyopadhyay, A. Inflammation: The link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004, 25, 4–7.
29. Dandona, P.; Aljada, A.; Chaudhuri, A.; Mohanty, P.; Garg, R. Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005, 111, 1448–1454.
30. Botezelli, J.D.; Cambri, L.T.; Ghezzi, A.C.; Dalia, R.A.; Voltarelli, F.A.; de Mello, M.A. Fructose-rich diet leads to reduced aerobic capacity and to liver injury in rats. *Lipids Health Dis.* 2012, 11, 78.
31. Lee, O.; Bruce, W.R.; Dong, Q.; Bruce, J.; Mehta, R.; O'Brien, P.J. Fructose and carbonyl metabolites as endogenous toxins. *Chem. Biol. Interact.* 2009, 178, 332–339.
32. Miller, C.C.; Martin, R.J.; Whitney, M.L.; Edwards, G.L. Intracerebroventricular injection of fructose stimulates feeding in rats. *Nutr. Neurosci.* 2002, 5,
33. Dodd, G.T.; Decherf, S.; Loh, K.; Simonds, S.E.; Wiede, F.; Balland, E.; Merry, T.L.; Münzberg, H.; Zhang, Z.-Y.; Kahn, B.B.; et al. Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat. *Cell* 2015, 160, 88–104.
34. Abizaid, A.; Horvath, T.L. Ghrelin and the central regulation of feeding and energy balance. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012, 16, S617–S626.
35. Lindqvist A, Baelemans A, Erlanson-Albertsson C. Effects of sucrose, glucose and fructose on peripheral and central appetite signals. *Regul Pept* (2008) 150:26–32.10.1016/j.regpep.2008.06.008
36. Haub S, Kanuri G, Volynets V, Brune T, Bischoff SC, Bergheim I. Serotonin reuptake transporter (SERT) plays a critical role in fructose-induced hepatic steatosis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* (2010) 298(3):G335–44.10.1152/ajpgi.00088.2009.
37. Varela, L.; Horvath, T.L. Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis. *EMBO Rep.* 2012, 13, 1079–1086.
38. Hu, F.B.; Malik, V.S. Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: Epidemiologic evidence. *Physiol. Behav.* 2010, 100, 47–54.
39. Hallal, P.C.; Andersen, L.B.; Bull, F.C.; Guthold, R.; Haskell, W.; Ekelund, U.; Lancet Physical Activity Series Working Group. Global physical activity levels: Surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet* 2012, 380, 247–257.
40. Lawrence, R.D. The Effect of Exercise on Insulin Action in Diabetes. *Br. Med. J.* 1926, 1, 648–650.
41. Bradley, H.; Shaw, C.S.; Bendtsen, C.; Worthington, P.L.; Wilson, O.J.; Strauss, J.A.; Wallis, G.A.; Turner, A.M.; Wagenmakers, A.J. Visualization and quantitation of GLUT4 translocation in human skeletal muscle following glucose ingestion and exercise. *Physiol. Rep.* 2015, 3, e12375
42. Kahn, B.B.; Alquier, T.; Carling, D.; Hardie, D.G. AMP-activated protein kinase: Ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.* 2005, 1, 15–25.

43. Treebak, J.T.; Glund, S.; Deshmukh, A.; Klein, D.K.; Long, Y.C.; Jensen, T.E.; Jørgensen, S.B.; Viollet, B.; Andersson, L.; Neumann, D.; et al. AMPK-mediated AS160 phosphorylation in skeletal muscle is dependent on AMPK catalytic and regulatory subunits. *Diabetes* 2006, 55, 2051–2058.
44. Mīinea, C.P.; Sano, H.; Kane, S.; Sano, E.; Fukuda, M.; Peränen, J.; Lane, W.S.; Lienhard, G.E. AS160, the Akt substrate regulating GLUT4 translocation, has a functional Rab GTPase-activating protein domain. *Biochem. J.* 2005, 391, 87–93.
45. Matos, A.; Ropelle, E.R.; Pauli, J.R.; Frederico, M.J.; de Pinho, R.A.; Velloso, L.A.; De Souza, C.T. Acute exercise reverses TRB3 expression in the skeletal muscle and ameliorates whole body insulin sensitivity in diabetic mice. *Acta Physiol. Oxf.* 2010, 198, 61–69.
46. Pauli, J.R.; Ropelle, E.R.; Cintra, D.E.; De Souza, C.T.; da Silva, A.S.R.; Moraes, J.C.; Prada, P.O.; de Almeida Leme, J.A.C.; Luciano, E.; Velloso, L.A.; et al. Acute exercise reverses aged-induced impairments in insulin signaling in rodent skeletal muscle. *Mech. Ageing Dev.* 2010, 131, 323–329.
47. Oliveira, N.R.C.; Marques, S.O.; Luciano, T.F.; Pauli, J.R.; Moura, L.P.; Caperuto, E.; Pieri, B.L.S.; Engelmann, J.; Scaini, G.; Streck, E.L.; et al. Treadmill training increases SIRT-1 and PGC-1 α protein levels and AMPK phosphorylation in quadriceps of middle-aged rats in an intensity-dependent manner. *Mediat. Inflamm.* 2014, 2014, 987017.
48. De Moura, L.P.; Souza Pauli, L.S.; Cintra, D.E.; de Souza, C.T.; da Silva, A.S.R.; Marinho, R.; de Melo, M.A.R.; Ropelle, E.R.; Pauli, J.R. Acute exercise decreases PTP-1B protein level and improves insulin signaling in the liver of old rats. *Immun. Ageing* 2013, 10, 8.
49. Da Luz, G.; Frederico, M.J.S.; da Silva, S.; Vitto, M.F.; Cesconetto, P.A.; de Pinho, R.A.; Pauli, J.R.; Silva, A.S.R.; Cintra, D.E.; Ropelle, E.R.; et al. Endurance exercise training ameliorates insulin resistance and reticulum stress in adipose and hepatic tissue in obese rats. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011, 111, 2015–2023.
50. Jorge, M.L.M.P.; de Oliveira, V.N.; Resende, N.M.; Paraiso, L.F.; Calixto, A.; Diniz, A.L.D.; Resende, E.S.; Ropelle, E.R.; Carvalheira, J.B.; Espindola, F.S.; et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2011, 60, 1244–1252.
51. Ropelle, E.R.; Flores, M.B.; Cintra, D.E.; Rocha, G.Z.; Pauli, J.R.; Morari, J.; de Souza, C.T.; Moraes, J.C.; Prada, P.O.; Guadagnini, D.; et al. IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKK β and ER stress inhibition. *PLoS Biol.* 2010, 8, 31–32.
52. Rodrigues, B.D.A.; Pauli, L.S.S.; de Souza, C.T.; da Silva, A.S.R.; Cintra, D.E.C.; Marinho, R.; de Moura, L.P.; Ropelle, E.C.C.; Botezelli, J.D.; Ropelle, E.R.; Pauli, J.R. Acute Exercise Decreases Tribbles Homolog 3 Protein Levels in the Hypothalamus of Obese Rats. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2015, 47, 1613–1623.
53. Amy J. Bidwell. Chronic Fructose Ingestion as a Major Health Concern: Is a Sedentary Lifestyle Making It Worse? A Review. *Nutrients.* 2017 Jun; 9(6): 549. Published online 2017 May 28. doi: 10.3390/nu9060549
54. Gauthier, M.-S.; Couturier, K.; Latour, J.-G.; Lavoie, J.-M. Concurrent exercise prevents high-fat-diet-induced macrovesicular hepatic steatosis. *J. Appl. Physiol.* 2003, 94, 2127–2134.
55. Leon, A.S.; Sanchez, O.A. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001, 33, S502–S515.
56. Codella R, et al. May the force be with you: why resistance training is essential for subjects with type 2 diabetes mellitus without complications. *Endocrine.* 2018.
57. Strasser B1, Siebert U, Schobersberger W. Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. *Sports Med.* 2010 May 1;40(5):397-415. doi: 10.2165/11531380-000000000-00000
58. Strasser B1, Arvandi M, Siebert U. Resistance training, visceral obesity and inflammatory response: a review of the evidence. *Obes Rev.* 2012 Jul;13(7):578-91. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.00988.x. Epub 2012 Mar
59. Strasser B, Pesta D. Resistance Training for Diabetes Prevention and Therapy: Experimental Findings and Molecular Mechanisms. *BioMed Research International.* 2013;2013:805217. doi:10.1155/2013/805217.

60. Dominik H. Pesta, Renata L. S. Goncalves, Anila K. Madiraju. Barbara Strasser and Lauren M Sparks. Resistance training to improve type 2 diabetes: working toward a prescription for the future. *Nutrition & Metabolism* 2017 14:24 <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0173-7>
61. Olsen WA, Ingelfinger FJ. The role of sodium in intestinal glucose absorption in man. *J. Clin. Invest.* 1968; 47:1133Y42.
62. Fordtran JS. Stimulation of active and passive sodium absorption by sugars in the human jejunum. *J. Clin. Invest.* 1975; 55:728Y37.
63. Coggan AR, Coyle EF. Reversal of fatigue during prolonged exercise by carbohydrate infusion or ingestion. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63: 2388Y95.
64. Coyle EF, Coggan AR, Hemmert MK, Ivy JL. Muscle glycogen utilization during prolonged strenuous exercise when fed carbohydrate. *J. Appl. Physiol.* 1986; 61:165Y72.
65. Jentjens RL, Moseley L, Waring RH, Harding LK, Jeukendrup AE. Oxidation of combined ingestion of glucose and fructose during exercise. *J. Appl. Physiol.* 2004; 96:1277Y84.
66. Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. *Gut.* 1986; 27:1161Y8.
67. Murray R. The effects of consuming carbohydrate-electrolyte beverages on gastric emptying and fluid absorption during and following exercise. *Sports Med.* 1987; 4:322Y51.
68. Rowlands DS, Houltham S, Musa-Veloso K3, Brown F, Paulionis L, Bailey D. Fructose-Glucose Composite Carbohydrates and Endurance Performance: Critical Review and Future Perspectives. *Sports Med.* 2015 Nov;45(11):1561-76. doi: 10.1007/s40279-015-0381-0.
69. Louise M. Burke , John A. Hawley , Stephen H. S. Wong & Asker E. Jeukendrup (2011) Carbohydrates for training and competition, *Journal of Sports Sciences*, 29:sup1, S17-S27, DOI: 10.1080/02640414.2011.585473