

Dirección de Ciencias Básicas. ELAM Escuela Latinoamericana de Medicina. La Habana.

CONSUMO ELEVADO DE FRUCTOSA Y SU POSIBLE INFLUENCIA SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO

Ana María Gómez Álvarez,^{1¶} Lidia Cardellá Rosales,^{2¶} Gisela Pita Rodríguez,^{3§} Marta Hernández Fernández.^{4¶}

RESUMEN

Introducción: En los últimos años se ha incrementado el consumo de fructosa a partir del uso como edulcorante del sirope de maíz rico en este monosacárido. **Objetivo:** Analizar el estado actual del conocimiento científico con relación al fundamento molecular del efecto adverso que tiene para la salud humana la estimulación de la lipogénesis por el consumo elevado (> 50 g.día⁻¹) de fructosa. **Desarrollo:** El consumo elevado de fructosa estimula la lipogénesis; hipótesis ésta que trata de explicar los efectos adversos que tiene para la salud humana, al causar alteraciones del perfil lipídico, obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, y diabetes. La adiposidad visceral provoca liberación de ácidos grasos libres a la sangre portal que llegan directamente al hígado, evento al cual se le ha atribuido un gran significado en el desarrollo de la resistencia a la insulina y del síndrome metabólico. Existe una compleja red de vías de señalización intracelular que al estimularse provoca como efecto común resistencia a la acción de la insulina. Algunos metabolitos lipídicos pueden actuar como estímulos de tales vías. Se establecen nexos entre las vías de señalización relacionadas con la homeostasis metabólica (disponibilidad de nutrientes) y la inflamación. Los ácidos grasos están entre los nutrientes candidatos que actúan como estímulos en ambas vías. **Conclusiones:** Existen múltiples vías de señalización intracelular que pueden activarse como consecuencia de las adaptaciones metabólicas que ocurren debido al consumo elevado de fructosa, especialmente en el metabolismo lipídico, entre ellas, la activación de vías inflamatorias. Lo anterior adquiere un significado cada vez más relevante en la patogénesis de las enfermedades crónicas no transmisibles. **Gómez Álvarez AM, Cardellá Rosales L, Pita Rodríguez G, Hernández Fernández M. Consumo elevado de fructosa y su posible influencia sobre el metabolismo lipídico. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2012;22(2):287-300. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Descriptor DeCS: Fructosa / Sirope de maíz rico en fructosa / Metabolismo de lípidos / Triacilgliceroles / Resistencia a la insulina / Inflamación.

¹ Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Máster en Nutrición en Salud Pública. Profesora Auxiliar. ² Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Doctora en Ciencias Médicas y Biológicas. Profesora Titular, Consultante y de Mérito. Investigadora Titular. ³ Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Máster en Salud Ambiental. Profesora Auxiliar. Investigadora Auxiliar. ⁴ Licenciada en Bioquímica. Máster en Química. Profesora Auxiliar y Consultante.

[¶] Dirección de Ciencias Básicas. Escuela Latinoamericana de Medicina. [§] INHA Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos.

Recibido; 20 de Diciembre del 2012. Aceptado: 15 de Enero del 2013.

Ana María Gómez Álvarez. Dirección de Ciencias Básicas. ELAM Escuela Latinoamericana de Medicina. Carretera a Mariel. La Habana. CUBA.

Correo electrónico: anamgomez@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

En el siglo pasado, y el transcurso del presente, ha existido un incremento alarmante en la prevalencia de disímiles enfermedades crónicas no-transmisibles (ECNT), entre las que se encuentran la obesidad, la enfermedad cardiovascular, la Diabetes mellitus, la gota, y el síndrome metabólico.¹⁻⁷ Son múltiples los factores de riesgo identificados para cada una de estas alteraciones del proceso salud enfermedad. Sin embargo, la malnutrición es común a todas ellas.

El consumo de fructosa se comenzó a considerar como un factor de malnutrición a partir de los inicios de los 1970s, época en que se introdujo la comercialización del sirope de maíz rico en fructosa (SMRF) como edulcorante añadido a los alimentos, especialmente las bebidas no alcohólicas y los alimentos de repostería.^{1,4,8-9} El SMRF contiene una mezcla de glucosa y fructosa en concentraciones que pueden variar para ambos monosacáridos, pero comúnmente predomina la fructosa: la concentración de este monosacárido en tales siropes puede llegar a ser del 55%.¹ El incremento en la ingestión total de fructosa por los seres humanos ha coincidido en el tiempo con el aumento de la adiposidad visceral, alteraciones del perfil lipídico, disminución de la sensibilidad a la insulina, e hiperuricemia; entre otras alteraciones endocrino-metabólicas que se han asociado con riesgo incrementado de desarrollo de las ECNT.^{5,10-14}

Son múltiples las investigaciones desarrolladas en las últimas décadas para evaluar la posible asociación entre el consumo elevado de fructosa y los efectos adversos para la salud del ser humano, así como son múltiples también las hipótesis propuestas para tratar de explicar los hallazgos. Entre éstas, se menciona el incremento de los niveles sanguíneos de

ácido úrico por aumento del metabolismo de las bases purínicas, la estimulación de la lipogénesis a partir de fuentes no lipídicas, la resistencia a la insulina, y la inflamación.^{5-6,8,10,15-17} Los resultados de las investigaciones hechas no son conclusivos. Por ejemplo, en un estudio prospectivo se encontró una asociación significativa entre el consumo diario de más de un refresco, por un lado, y el aumento de la circunferencia de la cintura y el incremento en el riesgo de desarrollar obesidad, por el otro.⁸ Pero un estudio conducido en niños preescolares no encontró esta asociación.⁸

Otras investigaciones no han demostrado asociación entre el incremento en el consumo de fructosa y el riesgo de desarrollar hiperuricemia. Se plantea que la razón de la inconsistencia con relación a estos hallazgos en algunos estudios de intervención a corto plazo se debe a la administración de cantidades atípicas del monosacárido.^{8,17-18}

Hasta la actualidad no se había considerado necesario la realización de recomendaciones nutricionales diarias para el consumo de fructosa,^{8,16} quizás por lo contradictorio de los resultados en las investigaciones realizadas. Basados en los resultados de intervenciones y otros estudios en los que se ha estimado el consumo de fructosa, algunos investigadores han considerado como consumo excesivo del monosacárido cuando la ingestión diaria supera los 50 gramos.⁸ Las recomendaciones nutricionales diarias para la población cubana no poseen especificaciones relacionadas con el consumo de fructosa.¹⁹

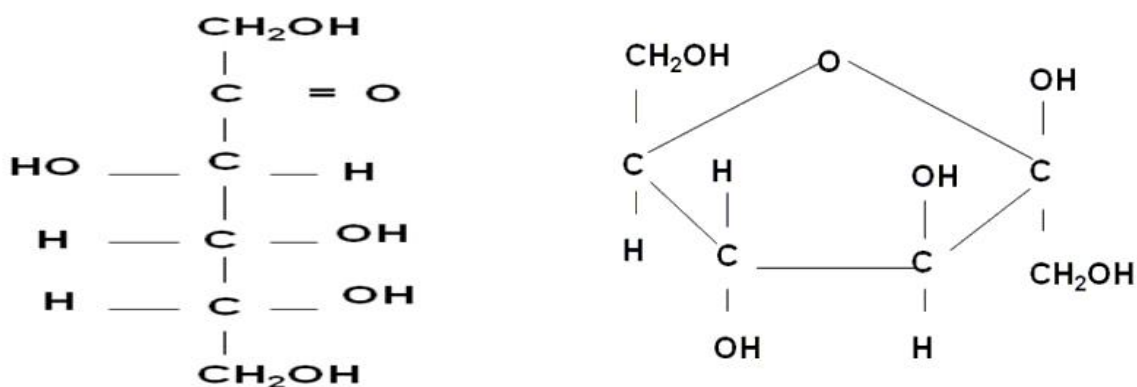
La salud pública en Cuba no ofrece una mejor situación que el resto del mundo con relación a la prevalencia de las ECNT.²⁰⁻²² En el año 2001, la prevalencia de sobrepeso y obesidad era del 43.0%. Según Hernández Triana, en el año 2010 esa cifra había aumentado de forma importante.²³

No se han encontrado estudios publicados que hayan evaluado el consumo de fructosa por la población cubana ni estudios epidemiológicos y/o experimentales relacionados con el vínculo entre el consumo de fructosa y las ECNT. Por consiguiente, el objetivo de la presente revisión temática fue analizar el estado actual del conocimiento científico con relación al fundamento molecular del efecto adverso que tiene para la salud humana la estimulación de la lipogénesis por el consumo de fructosa, sobre todo si es elevado (esto es: > 50 g/día).

solución acuosa es la furanósica, mientras que el anómero más común es el β .²⁴

Desde el punto de vista funcional, la fructosa resulta ser una fuente de energía metabólicamente útil. En su proceso oxidativo se libera energía que se utiliza en la síntesis de moléculas de ATP. Sus carbonos se pueden transformar en varias células y tejidos (fundamentalmente en el hígado) en ácidos grasos y glicerol-fosfato: precursores de la síntesis de triacilglicérol (TAG).^{24-26, 28}

Figura 1. D-Fructosa y β -D-Fructofuranosa . Estructura química.



Fuente: Tomada de: Cardellá L, Hernández R. Monosacáridos. En: Cardellá L, Hernández R. Bioquímica Médica. Primera Edición. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 1999. Tomo I. pp. 105-117.

Propiedades de la fructosa

La fructosa pertenece al grupo de biomoléculas llamadas carbohidratos o sacáridos. Dentro de este grupo, la fructosa se clasifica como una cetohexosa: un monosacárido simple de 6 átomos de carbono (Figura 1). El isómero de la fructosa que predomina en el organismo humano pertenece a la serie D.²⁴⁻²⁸ La estructura cíclica más estable que adopta la fructosa en

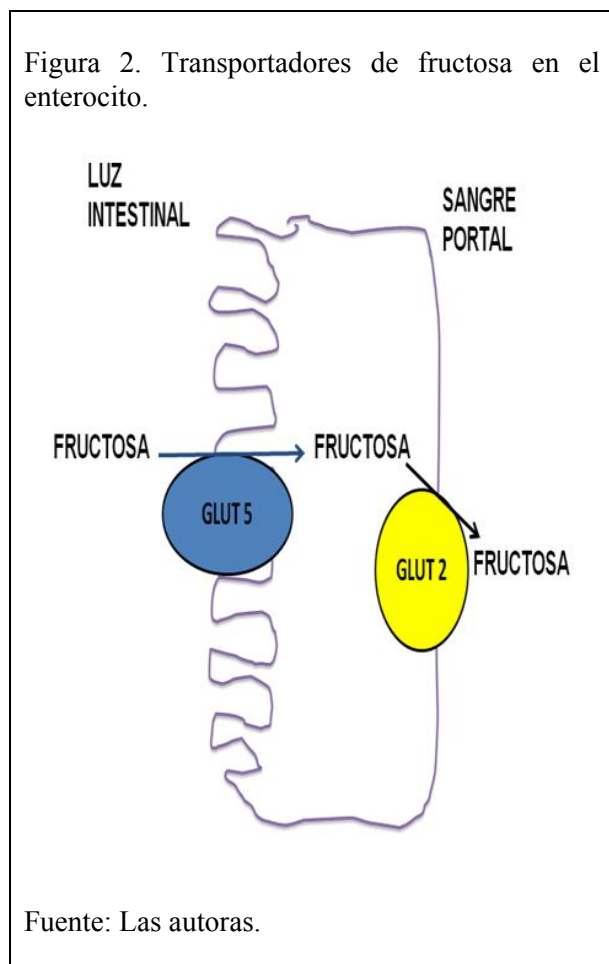
La fructosa posee sabor dulce.¹⁻²⁴ Sin embargo, se sabe que la forma más dulce es la D-piranósica, y no la furanósica.²⁴

Fuentes de fructosa para el organismo humano

La fructosa presente en el organismo humano puede tener un doble origen: exógeno y endógeno. La fructosa de origen exógeno es la que ingresa con los alimentos,

sean éstos naturales o artificiales. En los alimentos naturales, la fructosa se puede encontrar en forma libre en las frutas, los vegetales, y la miel de las abejas; o puede encontrarse formando parte del disacárido sacarosa: molécula resultante de la unión de una de glucosa y otra de fructosa que se unen entre sí por un enlace glicosídico $\alpha 1\beta 2$.

Figura 2. Transportadores de fructosa en el enterocito.



Fuente: Las autoras.

La sacarosa es el alimento natural que mayor cantidad de fructosa aporta al hombre, y se obtiene de la caña de azúcar y la remolacha.²⁴⁻²⁶ Entre los alimentos artificiales que en la actualidad aportan mayor cantidad de fructosa al hombre se encuentran los refrescos edulcorados con el SMRF.^{1,8}

La fructosa endógena es la que se sintetiza en el metabolismo intermediario

celular de los glúcidos, o la que se obtiene por degradación de los aminoazúcares. En el metabolismo de los glúcidos la fructosa se sintetiza como monosacárido derivado (fosforilado) en la vía glucolítica y el ciclo de las pentosas.^{24-26, 28}

Digestión y absorción de la fructosa

La fructosa libre presente en los alimentos no requiere digestión química antes de ser absorbida. Por su parte, la fructosa que forma parte de la molécula de sacarosa es liberada durante la digestión de la misma que ocurre en el intestino delgado. La enzima que rompe el enlace que mantiene unida a las moléculas de fructosa y glucosa en la sacarosa forma parte de un complejo enzimático nombrado sacarasa-isomaltasa, que se encuentra anclado al borde en cepillo de los enterocitos.²⁴⁻²⁶

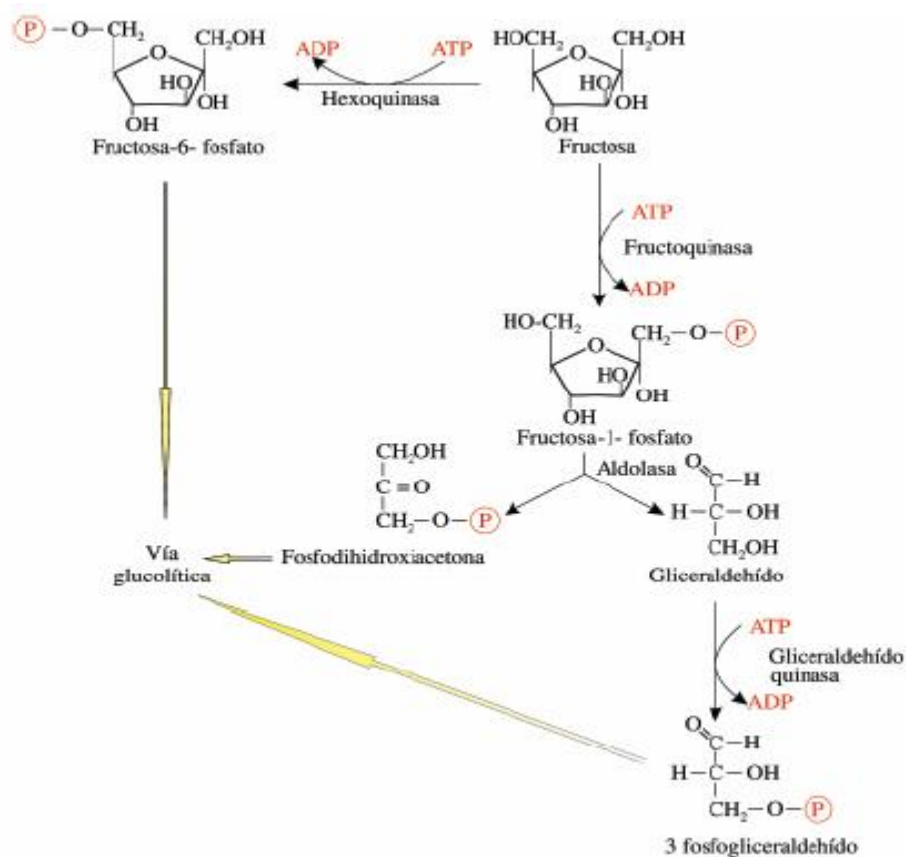
La entrada de fructosa al enterocito, y su salida a la sangre portal, dependen de dos transportadores de membrana de la familia de los GLUT que median un transporte facilitado para el monosacárido (Figura 2). En la membrana apical de las células enterocitarias se encuentra presente el transportador GLUT 5, mientras en la membrana basolateral se sitúa el transportador GLUT 2.^{1,29-30}

El GLUT 5 se expresa profusamente en el intestino delgado: órgano donde más se expresa este transportador en los humanos,³¹ aunque también se encuentra presente en los túbulos proximales del riñón, el músculo esquelético, el tejido adiposo;³²⁻³³ macrófagos, células espumosas,³⁴ eritrocitos,³⁵ espermatozoides, e incluso en algunas células del sistema nervioso central.³¹ En un estudio experimental con cultivos de células se encontró que la fructosa regula post-transcripcionalmente la expresión de la proteína GLUT 5 y la fructoquinasa necesaria para el metabolismo

de la misma a través del incremento del segundo mensajero intracelular AMPc.³⁹

5 también pueden metabolizar este monosacárido.^{1,24-26} Una vez en el interior

Figura 3. Fosforilación e incorporación de la fructosa al metabolismo glucídico.



Pie de figura 3 Tomado de Cardellá L, Hernández R. Metabolismo de los glúcidos. En: Cardellá L, Hernández R. Bioquímica Humana. Primera Edición. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2007. pp. 133-63.

Metabolismo de la fructosa

Como resultado del proceso de absorción intestinal, la fructosa pasa a la sangre portal, llega al hígado, y después al resto de las células de los tejidos, donde se metaboliza.²⁴⁻²⁸ El metabolismo de la fructosa ocurre principalmente en el hígado, órgano que metaboliza entre el 50 – 75% de la fructosa ingerida.^{1,24-26} Se plantea que los tejidos que expresan el transportador GLUT

de las células, la fructosa es fosforilada. Esta primera transformación química puede suceder de dos maneras diferentes, dependiendo de la dotación enzimática del órgano (Figura 3); pero ambas ocurren a expensas del consumo de ATP.²⁴⁻²⁶

Las enzimas hexoquinasas I, II y III fosforilan a la fructosa en el carbono 6, dando como producto la fructosa-6-fosfato (F6P). Sin embargo, esta reacción ocurre a

baja velocidad, pues estas enzimas poseen poca afinidad por la fructosa.²⁴⁻²⁸

En el hígado, el epitelio intestinal, los túbulos proximales de los riñones, los adipositos, y (posiblemente) el endotelio vascular,¹ se encuentra presente una fosfotransferasa altamente específica para la fructosa: la fructoquinasa (o también conocida como cetohecoquinasa).^{1,24} Se plantea que la fructoquinasa puede existir en dos isoformas. De ellas, la forma C parece tener el papel fundamental en el metabolismo de la fructosa (Figura 3).¹ Por acción de la enzima fructoquinasa se sintetiza la fructosa-1-fosfato (F1P).

La fructosa fosforilada puede seguir varios destinos metabólicos diferentes. Puede ser degradada (destino catabólico) cuando existen las condiciones metabólicas adecuadas (como la alta demanda energética) hasta CO₂, H₂O y ATP, tras el acoplamiento de la glucólisis con el proceso de respiración celular (Figura 3).^{24-26,28}

Cuando existe plétora energética, los carbonos de la fructosa son utilizados en la síntesis (destino anabólico) de ácidos grasos y glicerol-3-fosfato (G3P): precursores de la síntesis de TAG (Figura 4).^{24-26,28}

La diferencia esencial entre los metabolismos de la fructosa y de la glucosa radica en los mecanismos reguladores que controlan el flujo del metabolito hacia la vía glucolítica. Los mecanismos reguladores de las vías que conforman el metabolismo intermediario celular emergieron a lo largo de miles de millones de años de evolución bajo fuerte presión selectiva.²⁴ Algunos derivados fosforilados de la fructosa (pero no la fructosa libre) constituyen importantes estímulos intracelulares que regulan el flujo metabólico a través de la glucólisis. La incorporación de la fructosa a la vía glucolítica mediante su transformación en F1P se regula por disponibilidad de sustrato. Teniendo en cuenta que ésta es la forma en que se metaboliza la fructosa

predominantemente en el hígado, al aumentar la llegada del monosacárido al órgano por incremento de su ingestión, se favorece el destino anabólico, y por consiguiente, la síntesis y salida de TAG por su incorporación a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).²⁴⁻²⁶

La existencia de enzimas que permiten la entrada de la fructosa ingerida con los alimentos a la corriente principal del metabolismo energético de los glúcidos pudiera considerarse como una evidencia de la incorporación ancestral de este monosacárido en el desarrollo evolutivo del humano, aunque se ha estimado que la dieta paleolítica tenía una pobre disponibilidad de fructosa.⁷ Quizás a ello se deba la carencia de mecanismos regulatorios complejos en la incorporación de la fructosa dietética al metabolismo hepático.

Consecuencias del consumo de fructosa sobre la lipogénesis

El consumo elevado de fructosa se ha considerado un factor nutricional que podría estar implicado en el desarrollo de obesidad, síndrome metabólico, diabetes, y gota; entre otras ECNT. Se le ha otorgado un gran significado a la fructosa añadida a los alimentos, especialmente la contenida en el SMRF.^{1,3-6,8-16,18,40} En la mayoría de las investigaciones sobre este tema que se han realizado en humanos y animales en los que concurren elevados consumos de fructosa, se ha encontrado una asociación significativa entre el consumo elevado de fructosa y los trastornos de la homeostasis de la glucemia, resistencia a la acción de la insulina y la leptina; trastornos del perfil lipídico, con hipertriacilgliceridemia, hipercolesterolemia, disminución del HDL-colesterol, incremento de los ácidos grasos libres, e hiperuricemia; así como incremento de la adiposidad abdominal y el exceso de peso.^{1,3-6,8-16,18,40}

Para explicar el fundamento molecular de los efectos adversos del consumo elevado de fructosa sobre la salud humana, los científicos se han basado fundamentalmente en dos efectos metabólicos. El impacto sobre el metabolismo lipídico es uno de ellos. El otro tiene que ver con las modificaciones que se introducen en el metabolismo de las purinas.

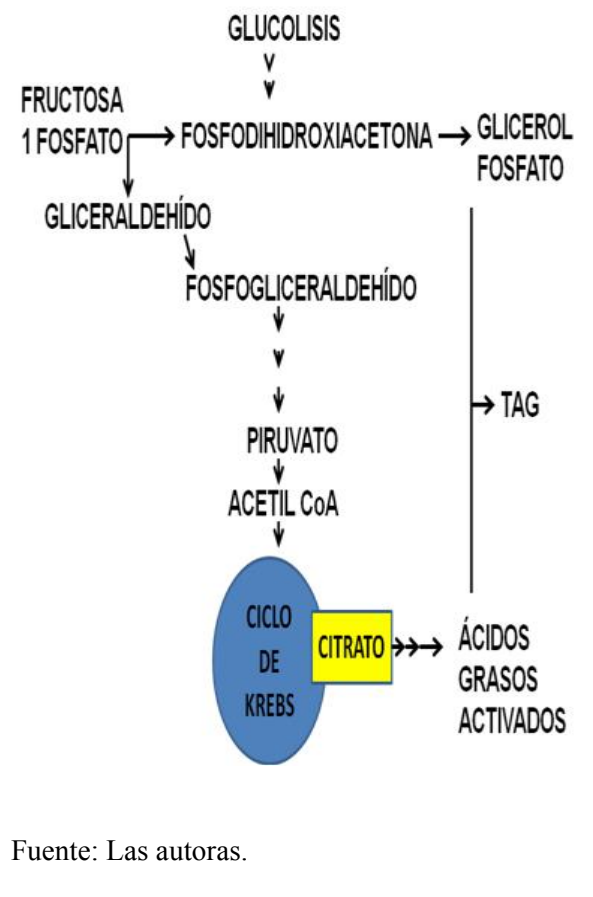
Se ha postulado que el consumo elevado de fructosa puede causar acelerar el metabolismo de las bases purínicas, y con ello, una tasa mayor de aparición de ácido úrico en la sangre. La hiperuricemia así generada puede transitar hacia el Síndrome metabólico y sus manifestaciones clínicas, de no ser intervenida. Sin embargo, la evidencia disponible hasta el momento no es conclusiva.^{5,7,9}

La asociación entre el consumo elevado de fructosa y las dislipidemias observadas en el Síndrome metabólico es más importante. La Figura 5 resume los elementos destacados del impacto del consumo elevado de fructosa sobre 2 aspectos diferentes (pero complementarios) del metabolismo lipídico: la inhibición de la β -oxidación de los ácidos grasos, y la estimulación de la lipogénesis *de novo*, esto es: la síntesis de TAG a partir de fuentes no lipídicas.^{1,3-5,7,9-15} Stanhope *et al.*¹⁶ demostraron por primera vez que el consumo prolongado de fructosa (pero no así de glucosa) incrementa la lipogénesis *de novo* en humanos. Éstos, junto con otros investigadores, plantearon que el trastorno metabólico más temprano causado por el consumo elevado de fructosa consiste en una hipertriacilgliceridemia postprandial.^{1,10,16}

La fructosa proporciona carbonos, y ello incrementa la lipogénesis por un mecanismo regulatorio relativamente simple: la disponibilidad de sustratos. No obstante, existen evidencias experimentales a partir de estudios en ratones que durante la lipogénesis se ponen en juego mecanismos

de regulación más complejos, en los que la fructosa participa directamente al estimular la SREBP-1c: proteína de unión a receptores de esteroides 1c, aún en ausencia de insulina; activándose la expresión de los genes de las enzimas que participan en la síntesis citoplasmática de ácidos grasos: la acetil-CoA-carboxilasa y la sintetasa de ácidos grasos.^{10,15,24-28}

Figura 4. Destino anabólico de la fructosa. La molécula de fructosa, en condiciones de plétora energética, puede originar ácidos grasos y glicerol-fosfato. Los ácidos grasos esterificados en las diferentes posiciones de la molécula de CoA (como acil-CoA) y el glicerol-fosfato constituyen los precursores activos del proceso de lipogénesis (léase: síntesis de triacilgliceroles).



Cuando se eleva el consumo de fructosa se sintetiza especialmente la variante 1 de la VLDL, la cual a su vez origina una LDL con un mayor potencial aterogénico.^{15-16,18} La fructosa no estimula la secreción de insulina, lo que condiciona que las VLDL se mantengan más tiempo circulando en sangre, capten más colesterol, y se transformen en LDL que contienen una mayor proporción de TAG.¹⁵

La hipertriacilgliceridemia puede incrementar la llegada de ácidos grasos al músculo esquelético y el tejido adiposo, provocando adiposidad visceral, lo que, a su vez, puede contribuir al aumento de la deposición de TAG en el hígado, ya que la adiposidad visceral provoca liberación de ácidos grasos libres a la sangre portal, los que llegan directamente al hígado. A este evento bioquímico (denominado como la hipótesis portal) se le ha atribuido un gran significado en el desarrollo de la resistencia a la insulina y del síndrome metabólico.^{15-16,18}

Se ha reportado que el consumo elevado de fructosa no altera el perfil de ácidos grasos libres circulantes en la sangre, concluyéndose que la resistencia a la acción de la insulina se puede iniciar en el hígado en ausencia de adiposidad visceral.^{16,18}

La lipogénesis hepática inducida por la fructosa provoca incremento de la concentración citoplasmática de malonil-CoA, que inhibe la entrada de ácidos grasos a la mitocondria, y por consiguiente su oxidación, por lo que el incremento de los lípidos hepáticos puede tener como causa la disponibilidad de ácidos grasos endógenos,^{16,18} y no necesariamente los derivados de la circulación, según la hipótesis portal. En el hígado de ratas alimentadas con fructosa se demostró que la inhibición de la β -oxidación está mediada por mecanismos de regulación mucho más complejos, en los que participa el coactivador 1β (PGC- 1β) de los factores de

transcripción PPAR γ y PPAR α (del inglés: *Peroxisomal Proliferator Activated Receptor*, y que traducido al español sería el receptor activado del proliferador peroxisomal). El PPAR α tiene un papel clave en el control transcripcional de los genes que codifican las enzimas de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos. Cuando sus niveles disminuyen, ocurre una disminución de la β -oxidación.¹⁸

La inhibición de la β -oxidación hepática por el consumo elevado de fructosa pudiera ser atribuida también a la insensibilidad hepática a la acción de la leptina. La leptina estimula la oxidación de ácidos grasos mediante la activación de PPAR α dependiente de la proteína quinasa AMP-dependiente, proponiéndose en consecuencia que la resistencia a la leptina encontrada en humanos y ratas obesas contribuye a la esteatosis hepática.¹⁸

Se ha comprobado experimentalmente en ratas que la alimentación con fructosa también incrementó la concentración hepática de ceramida, sugiriéndose que la inhibición de la β -oxidación por disminución de la PPAR α favorece la síntesis de ceramidas, lo cual podría conducir a la activación de las fosfoproteínas fosfatasa-2A, y por lo tanto, contribuir a deficiencias en la vía de señalización de la leptina.¹⁸

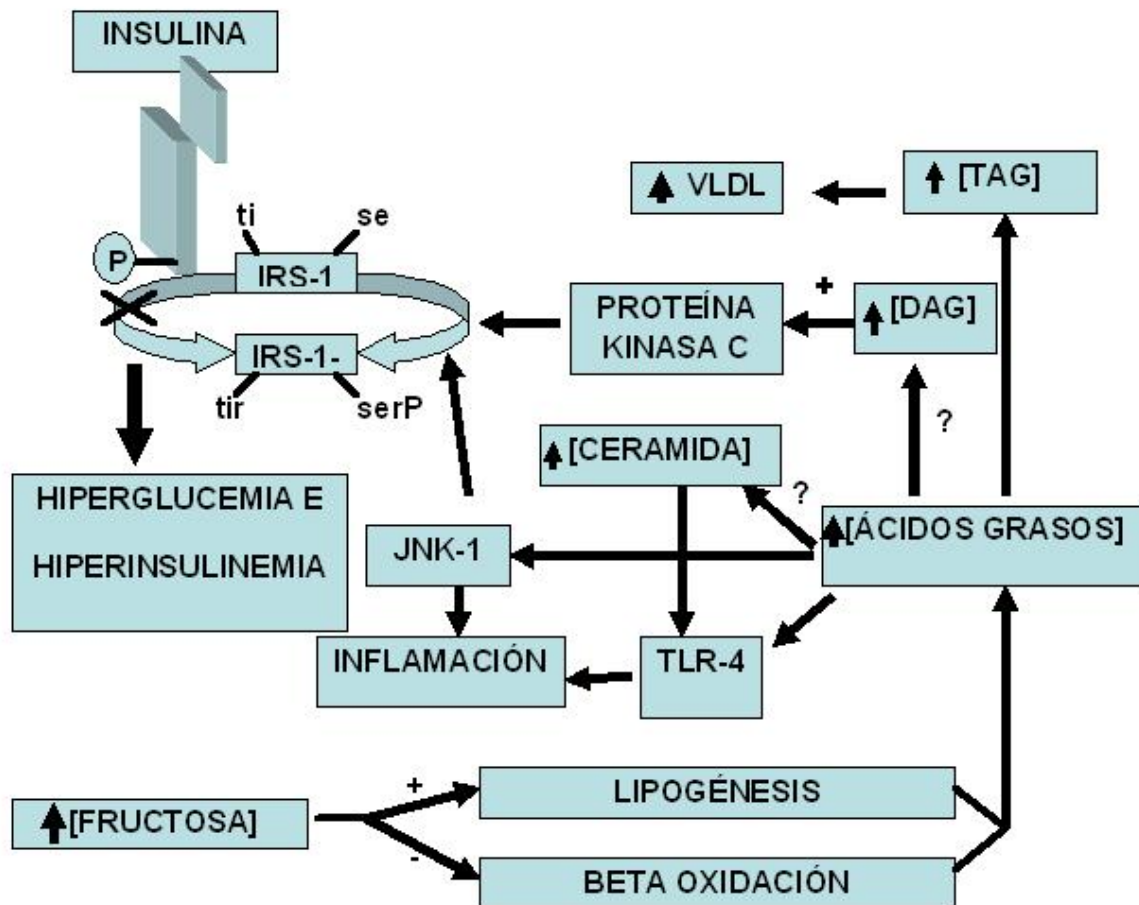
Existe una compleja red de vías de señalización intracelular que al estimularse provocan como efecto común resistencia a la acción de la insulina. Algunos metabolitos lipídicos pueden actuar como estímulos de las mismas. El incremento en la concentración de diacilglicerol (DAG) activa a la proteína quinasa C, la cual fosforila el sustrato 1 del receptor de la insulina, lo que provoca hiperglucemia e hiperinsulinemia.¹⁶

Algunos lípidos intrahepáticos son capaces de inducir la transcripción de la proteína quinasa JNK-1, provocando el

mismo efecto que la proteína quinasa C sobre el sustrato 1 del receptor de la insulina en el hígado, y promoviendo así resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina provoca inhibición del factor de transcripción FOXO1, el cual penetra el núcleo de la célula, y provoca como respuesta final la estimulación de la transcripción de las enzimas de la gluconeogénesis, aumentando la glucemia, y por lo tanto, la insulinemia.³⁵⁻³⁹

Se ha comprobado que existen múltiples vínculos entre las vías de señalización relacionadas con la homeostasis metabólica y la inflamación, lo cual conecta a las vías de señalización de disponibilidad de nutrientes y las vías de la inmunidad. Entre los nutrientes que actúan como estímulos para las vías de señalización de disponibilidad de nutrientes se encuentran los ácidos grasos libres, los que pueden estimular, entre otras, a la proteína JNK-1.

Figura 5. Adaptación metabólica por incremento del consumo de fructosa.



Fuente: De las autoras.

Esta quinasa, a su vez, puede activar vías de la inflamación.³⁹

Se sabe además que (al menos) el receptor similar-a-Toll (conocido por sus siglas TLR en inglés), del cual existe un análogo en humanos: el TLR-4 (que desencadena activación de la vía de la inflamación mediada por el factor de necrosis NF- κ B); reconoce como ligandos a los ácidos grasos libres y la ceramida.^{18,39} El incremento en la expresión de TLR-4 se ha asociado con la resistencia aumentada a la insulina. Basados en evidencias experimentales, algunos investigadores han propuesto que el TLR-4 constituye la encrucijada de la resistencia a la insulina, el metabolismo de los lípidos y la inflamación.^{18,41}

Aunque existen pocas publicaciones al respecto, ya se ha comenzado a investigar sobre el nexo entre el consumo elevado de fructosa y la inflamación.¹⁸ Se ha planteado que los TAG no son los responsables de la esteatosis hepática, sino la acumulación de DAG y ceramidas, provocando ésto alteración de la vía de la insulina e inflamación. Sin embargo, ésta es un área emergente (Figura 5).^{18,41-43}

También los cambios que ocurren en la microbiota intestinal se han propuesto como área novedosa para futuras investigaciones relacionadas con los efectos adversos causados por el consumo excesivo de fructosa. Las modificaciones de la composición de la microbiota intestinal se han vinculado al desarrollo de obesidad y síndrome metabólico a través de la inducción de la respuesta inflamatoria.¹⁸ El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad ofrece una nueva perspectiva a las investigaciones relacionadas con esta ECNT, que se ha convertido en una de las epidemias del siglo XXI.

CONCLUSIONES

A partir de la literatura científica revisada se puede concluir que varios intermediarios del metabolismo lipídico, y no solo los ácidos grasos (tal y como propone la teoría portal), pueden, o bien actuar como estímulos de diversas vías de transducción de señales que se conectan en determinados puntos críticos de fosforilación y provocan efectos de insensibilización a las respuestas hormonales (insulina/leptina), con estimulación simultánea de la inflamación; o actuar sobre una vía de señalización y provocar efectos cruzados sobre otras por el solapamiento que existe entre ellas en determinadas reacciones. Por último, pudieran ocurrir ambas situaciones, en dependencia del metabolito que actúe como estímulo.

En los últimos años se ha estado atribuyendo al proceso inflamatorio un papel clave en la patogénesis de múltiples ECNT. En este caso, el detonante que desencadenaría la constelación de acontecimientos que culmina con el desarrollo del proceso inflamatorio es el incremento en el consumo de fructosa. Sin embargo, llama la atención que no se han considerado otros factores relacionados con malos hábitos alimentarios, y que pueden generar estados de malnutrición coexistiendo con el elevado consumo del monosacárido, y que se estima pueden contribuir al desarrollo de inflamación y ECNT.

Es necesario continuar investigando el efecto del consumo de fructosa sobre la salud humana a partir de la definición de lo que sería la presencia excesiva en la dieta humana regular, así como considerar la concurrencia de la ingestión excesiva del monosacárido con otros estados de malnutrición de los cuales se sospechan asociaciones con el desarrollo de procesos

inflamatorios en la patogénesis de ECNT. Estos conocimientos permitirían implementar acciones de salud pública orientadas a la prevención del desarrollo de las citadas enfermedades.

SUMMARY

Introduction: Fructose consumption has increased in recent years after the use as sweetener of corn syrup containing high quantities of this monosaccharide. **Objective:** To analyze the current state of scientific knowledge regarding the molecular basis of adverse effect for human health of lipogenesis stimulated by increased ($> 50 \text{ g}\cdot\text{day}^{-1}$) fructose consumption. **Development:** Advancing the hypothesis that elevated fructose consumption stimulates lipogenesis, an explanation is provided for the adverse effects of this event for human health, in view of the disorders brought about in blood lipid disorders, obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, and diabetes. Visceral adiposity causes release of free fatty acids to portal blood that reach the liver directly, event regarded as of great significance in the development of insulin resistance and metabolic syndrome. There is a complex network of intracellular signaling pathways which, after stimulation, causes as common effect resistance to insulin action. Several lipids metabolites might act as stimuli of these pathways. Links are established between signaling pathways related with metabolic homeostasis (nutrient availability) and inflammation. Fatty acids are among the candidate nutrients acting as stimuli in both pathways. **Conclusions:** There are multiple intracellular signaling pathways that can become activated as a consequence of metabolic adaptations due to elevated fructose consumption, particularly in the lipid metabolism, among them, activation of inflammatory pathways. The aforementioned acquires an increasingly relevant significance for the pathogenesis of non-communicable, chronic diseases. **Gómez Álvarez AM, Cardellá Rosales L, Pita Rodríguez G, Hernández Fernández M.** High fructose consumption and its likely influence upon lipid metabolism. RCAN

Rev Cubana Aliment Nutr 2012;22(2):287-300. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Fructose / Fructose-rich corn syrup / Lipids metabolism / Triglycerides / Insulin resistance / Inflammation.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johnson RJ, Perez Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sánchez Lozada LG, Feig DI. Could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 Diabetes? *Endocr Rev* 2008;30: 96-116.
2. Alfonso Guerra JP. Obesidad: Epidemia del siglo XXI. Primera Edición. Editorial Científico-Técnica. La Habana: 2008.
3. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1:80-6.
4. Teff KL, Grudziak J, Townsend RR. 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 Metabol* 2009; 94: 1562-9.
5. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova A, *et al.* A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol [Renal Physiol]* 2006;290:F625-F631.
6. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2010;3:1-9.
7. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010;120:1791-9.
8. Hosseini-Esfahani F, Bahadoran Z, Mirmiran P, Hosseinpour-Niazi S, Hosseinpanah F, Azizi F. Dietary fructose and risk of Metabolic syndrome

- in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutr Metabol* 2011;8:50-62.
9. Lanaspá MA, Tapia E, Soto V, Sautin Y, Sánchez-Lozada LG. Uric acid and fructose: Potential biological mechanisms [Abstract F-PO376]. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:184A. Disponible en: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecomO/science?_ob=RedirectURL&_method=outwardLink&_partnerName=27983&_origin=article&_zone=art=page&_linktype=scopusAuthorDocuments_Taraget. Fecha de último acceso: 14 de octubre de 2011.
 10. Stanhope KL, Havel PJ. Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose, or high-fructose corn syrup. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1733S-1737S.
 11. Le KA, Tappy L. Metabolic effects of fructose. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2006;9:469-75.
 12. Rutledge AC, Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutr Rev* 2007;65:S13-S23.
 13. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y. 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.
 14. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: recent results and their potential implications. *Ann NY Acad Sci* 2010;(1190):15-24.
 15. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2008;19:16-24.
 16. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremen AA, Gram 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.
 17. Sun SZ, Flickinger BD, Williamson-Hughes PS, Empie MW. Lack of association between dietary fructose and hyperuricemia risk in adults. *Nutr Metabol* 2010;7:16-27.
 18. Dekker MJ, Su Q, Baker C, Rutledge AC, Adeli K. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E685-E694.
 19. Hernández Triana M, Porrata C, Jiménez S. Dietary reference intakes for the Cuban population, 2008. *MEDICC Review* 2009;11(4):9-16. Disponible en: http://mediccreview.medicc.org/articles/mr_115.pdf. Fecha de última visita: 14 de octubre de 2011.
 20. Díaz ME, Jiménez S, García RG. Overweight, obesity, central adiposity and associated chronic diseases in Cuban adults. *MEDICC Review* 2009;11(4):13-19. Disponible en: http://www.medicc.org/mediccreview/articles/mr_118.pdf. Fecha de última visita: 14 de octubre de 2011.
 21. Herrera Valdés R. Practice prevalence of obesity and its association with chronic kidney disease, hypertension and Diabetes mellitus. Isle of Youth Study (ISYS), Cuba. *MEDICC Review* 2008;10(2):14-19. Disponible en: http://www.medicc.org/mediccreview/articles/mr_30.pdf. Fecha de última visita: 14 de octubre de 2011.
 22. Esquivel M, González C. Excess weight and adiposity in children and adolescents in Havana, Cuba: Prevalence and trends,

- 1972 to 2005. MEDICC Review 2010; 12(2): 32-40. Disponible en: http://mediccreview.medicc.org/articles/mr_140.pdf. Fecha de última visita: 14 de octubre de 2011.
23. Hernández Triana M. Fitness vs. Obesity in Cuban children: Battling the biases of gender and geography. MEDICC Review 2010;12(2):23-29. Disponible en: http://www.medicc.org/mediccreview/articles/mr_146.pdf. Fecha de última visita: 14 de octubre de 2011.
24. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Glycolysis and catabolism of hexoses. En: Principles of Biochemistry (Editores: Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM). Segunda Edición. Worth Publishers. New York: 2004. pp. 400-36.
25. Mathews CK, van Holde KE. Carbohydrate metabolism: Glycolysis, gluconeogenesis, glycogen metabolism, and the pentose phosphate pathway. En: Biochemistry (Editores: Mathews CK, van Holde KE). Cuarta Edición. Instock Publisher. New Jersey: 2012. pp. 503-40.
26. Voet D, Voet JG, Pratt CW. Glucose catabolism. En: Fundamentals of Biochemistry: Life at the molecular level (Editores: Voet D, Voet JG, Pratt CW). Cuarta Edición. John Wiley & Sons. Nueva York: 2010. pp. 472-516.
27. Cardellá L, Hernández R. Monosacáridos. En: Bioquímica Médica (Editores: Cardellá L, Hernández R). Primera Edición. Tomo I. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 1999. pp. 105-117.
28. Cardellá L, Hernández R. Metabolismo de los glúcidos. En: Bioquímica Humana (Editores: Cardellá L, Hernández R). Primera Edición. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2007. pp. 133-63.
29. Sakar Y, Nazaret C, Lettéron P. Positive regulatory control loop between gut leptin and intestinal GLUT2/GLUT5 transporters links to hepatic metabolic Functions in rodents. PLoS One 2009; 4(11):e7935. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC2780353/?tool=pmcentrez>. Fecha de última visita: 25 de febrero de 2012.
30. Douard V, Ferraris R. Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008;295:E227-E237.
31. Stuart C.A, Yin D, Howell ME, Dykes RJ, Laffan JJ, Ferrando AA. Hexose transporter mRNAs for GLUT 4, GLUT 1 and GLUT 12 predominate in human muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002;104:227-37.
32. Shu R, David ES, Ferraris RP. Luminal fructose modulates fructose transport and GLUT-5 expression in small intestine of weaning rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 1998;274: 232-9.
33. Kayano T, Burant CF, Fukumoto H. Human facilitative glucose transporter. Isolation, functional characterization, and gene localization of cDNAs encoding an isoform (GLUT5) expressed in small intestine, kidney, muscle, and adipose tissue and an unusual glucose transporter pseudogene-like sequence (GLUT6). Human facilitative glucose transporters. J Biol Chem 1990;265: 13276-82.
34. Fu Y, Maianu L, Melbert BR. Facilitative glucose transporter gene expression in human lymphocytes, monocyte and macrophages; a role for GLUT isoforms 1, 3, and 5 in the immune response and foam cell formation. Blood Cells Mol Dis 2004; 32:182-90.
35. Concha II, Velásquez FV, Martínez JM. Human erythrocytes express GLUT

- 5 and transport fructose. *Blood* 1997;89:4190-5.
36. Gouyon F, Onesto C, Dalet V, Pages G, Leturque A, Brot-Laroche E. Fructose modulates GLUT5 mRNA stability in differentiated Caco-2 cells: role of cAMP-signalling pathway and PABP (polyadenylated-binding protein)-interacting protein (Paip) 2. *Biochem J* 2003;375(Pt 1):167-74.
37. Qu S, Su D, Altomonte J. PPAR α mediates the hypolipidemic action of fibrates by antagonizing FoxO1. *Am J Physiol Endocrinol* 2007;292:E421-E434.
38. Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, *et al.* Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* 2004;279:32345-53.
39. Tuncman G, Hirosumi J, Solinas G. Functional in vivo interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance. *PNAS* 2007;103:10741-6.
40. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: Considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. *J Nutr* 2009;139:1236S-1241S.
41. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nature Review Immunology* 2008;8:923-34.
42. Gustafson B, Hammarstedt A, Anderson CX. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2276-83.
43. Zulet MA, Puchau B, Navarro C. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp [España]* 2007;22:511-27.