

Alteraciones moleculares inducidas por fructosa y su impacto en las enfermedades metabólicas

Stephanie Sarai Loza-Medrano,^a Luis Arturo Baiza-Gutman,^b Miguel Ángel Ibáñez-Hernández,^a Miguel Cruz-López,^c Margarita Díaz-Flores^c

Molecular alterations induced by fructose and its impact on metabolic diseases

Scientific evidence has identified that the excessive consumption of products made from high-fructose corn syrup is a trigger for obesity, whose prevalence increased in recent years. Due to the metabolic characteristics of fructose, a rapid gastric emptying is produced, altering signals of hunger-satiety and decreasing the appetite. In addition to the hepatic level during catabolism, triose phosphate is generated and adenosine triphosphate (ATP) is reduced, producing uric acid. Triose phosphate triggers the synthesis of fatty acids that increase the production and accumulation of triglycerides, diacylglycerols and ceramides that induce insulin resistance. Hyperlipidemia, insulin resistance and hyperuricemia contribute to the development of hypertension, cardiovascular disease, kidney failure, non-alcoholic fatty liver disease and some kinds of cancer. Understanding the molecular mechanisms and signaling pathways altered by the consumption of fructose is relevant to understand the development of metabolic diseases, as well as to seek therapeutic strategies to improve quality of life.

Keywords	Palabras clave
Fructose	Fructosa
Fatty Acids	Ácidos Grasos
Insulin	Insulina
Uric Acid	Ácido Úrico

Recibido: 13/03/2018

Aceptado: 21/09/2018

El dulce e irresistible sabor de las bebidas endulcoradas no las hace menos nocivas para la salud. En su elaboración se emplea el jarabe de maíz alto en fructosa, cuyo consumo en exceso favorece ganancia de peso, síntesis de ácidos grasos, hipertrigliceridemia y lipotoxicidad, que impacta metabólicamente con sobrepeso y obesidad (**cuadro I**). Ambas condiciones están asociadas con síndrome metabólico (SM), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular, hígado graso no alcohólico y algunos tipos de cáncer.^{1,2,3}

La alimentación ha representado un pilar fundamental en la evolución de la humanidad. La dieta de los primeros pobladores consistió principalmente en productos obtenidos de la caza y la recolección; desde entonces, los carbohidratos han estado en la dieta.⁴ Con el florecimiento de la civilización y el descubrimiento de la agricultura, la dieta del hombre se diversificó, lo cual impulsó la aparición y preparación de nuevos alimentos. El consumo de azúcar inició en Inglaterra; más tarde, en tiempos de la conquista y la colonización de América, su consumo se expandió y su costo se incrementó debido a la alta demanda; esto motivó la búsqueda de alternativas de edulcorantes.³

En 1957 se elaboró el primer jarabe de maíz derivado del descubrimiento de la glucosa isomerasa, enzima capaz de convertir la glucosa extraída del maíz en fructosa.⁵ Existen dos variantes de jarabe de maíz con gran demanda mundial: el jarabe de maíz 42 y el 55 (42 y 55% de fructosa).⁶ Hoy en día la mayoría de los productos enlatados, empaquetados, las bebidas, los cereales y los productos de repostería se elaboran con jarabe de maíz por su bajo costo y sus propiedades organolépticas, las cuales hacen el producto más atractivo para el consumidor.⁷

El objetivo de esta revisión es presentar información actualizada en relación con las características estructurales, de absorción y metabolismo de la fructosa, principalmente a nivel hepático, por su importancia fisiológica como regulador del metabolismo energético. Asimismo, se busca abordar la repercusión que tiene el consumo de fructosa en el metabolismo intermediario, finalizando con su impacto en las enfermedades de mayor prevalencia para el sector salud.

^aInstituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Departamento de Bioquímica, Laboratorio de Terapia Génica. Ciudad de México, México

^bUniversidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores-Iztacala, Laboratorio en Biología del Desarrollo. Tlalnepantla, Estado de México, México

^cInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. Ciudad de México, México

Comunicación con: Margarita Díaz Flores

Teléfono: (55) 5627 6914

Correo electrónico: mardiaz2001@yahoo.com

Las evidencias científicas identifican que el excesivo consumo de productos elaborados con jarabe de maíz de alta fructosa es el detonante de la obesidad, cuya prevalencia incrementó en los últimos años. Debido a las características metabólicas de la fructosa, se produce un rápido vaciado gástrico que altera las señales de hambre-saciedad y disminuye el apetito. A nivel hepático, durante su catabolismo se generan triosas fosfato y decrece el trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés), lo cual produce ácido úrico. Las triosas fosfato son dirigidas hacia la síntesis de ácidos grasos, incrementando la producción y la

acumulación de triacilglicéridos, diacilglicerol y ceramidas que inducen resistencia a la insulina. La hiperlipidemia, la resistencia a la insulina y la hiperuricemia contribuyen al desarrollo de hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, hígado graso no alcohólico y algunos tipos de cáncer. Entender los mecanismos moleculares y las vías de señalización alteradas por el consumo de fructosa es relevante para comprender el desarrollo de enfermedades metabólicas, así como la búsqueda de estrategias terapéuticas para procurar una mejor calidad de vida.

Cuadro I Efecto de diferentes tratamientos con fructosa a corto, mediano y largo plazo de consumo en humano y modelo animal

Concentración de fructosa/especie	Alteraciones generadas por fructosa	Autor
60% por 7 días (rata)	Induce resistencia a la insulina y gluconeogénesis hepática	Tobey <i>et al.</i> , 1982
60% por 6 semanas (rata)	Proteinuria, glomerulosclerosis, insuficiencia renal	Gerch <i>et al.</i> , 2007
25% por 10 semanas (humano)	Incrementa TG, ApoB, lo cual promueve ganancia de peso	Havel <i>et al.</i> , 2008
63% por 2 semanas (rata)	Incrementa actividad y expresión hepática de ChREBP y SREBP-1c	Koo <i>et al.</i> , 2009
60% por 6 semanas (rata)	Hipertrofia e hiperplasia de células del túbulo proximal, daño renal	Nakayama <i>et al.</i> , 2010
55% por 2 semanas (humano)	Aumenta TG, LDL y ApoB, incrementando el riesgo cardiovascular	Havel <i>et al.</i> , 2011
60% por 28 días (rata)	Aumenta la expresión hepática de ACC, FAS, ChREBP, con lo cual estimula la lipogénesis <i>de novo</i>	Javenski <i>et al.</i> , 2012
10% durante la gestación (rata)	Disminuye la señalización de leptina y estimula la esteatosis hepática no alcohólica	Bocos <i>et al.</i> , 2013
10% por 8 semanas (rata)	Hipertensión, hipertrigliceridemia y riesgo cardiovascular	Zemancillova, Torok, 2014
25% por 6 meses (humano)	Incrementa TG, LDL y disminuye HDL, aumentando el riesgo cardiovascular	Stanhope <i>et al.</i> , 2015
55% por 16 semanas (ratón)	Aumenta GSSG, alterando GSH y la relación GSH/GSSG, lo cual induce estrés oxidativo y esteatosis hepática	Jarukamjorn <i>et al.</i> , 2016
55% por 8 semanas (rata)	Activa lipogénesis <i>de novo</i> , incremento de TG y disminución de beta-oxidación	Mock <i>et al.</i> , 2017
60% por 8 semanas (ratón)	Incrementa expresión de ChREBP, produciendo esteatosis y fibrosis hepática	Herman <i>et al.</i> , 2017
12% por 3 días (humano)	Aumenta la velocidad de vaciamiento gástrico, lo cual genera una supresión tardía de grelina	Evans <i>et al.</i> , 2017
24% por 7 años (mono)	Induce esteatosis y fibrosis hepática no alcohólica	Kavanagh <i>et al.</i> , 2017

TG = triacilglicéridos (triglicéridos); ApoB = apoproteína B; ChREBP = proteína de unión en respuesta a carbohidratos; SREBP-1c = proteína de unión a elementos regulados por esteroides-1c; LDL = lipoproteína de baja densidad; ACC = acetil coenzima A carboxilasa; FAS = sintasa de ácidos grasos; HDL = lipoproteína de alta densidad; GSSG = glutatión oxidado; GSH = glutatión reducido

Generalidades de la fructosa y su metabolismo

La fructosa es uno de los principales carbohidratos de importancia biológica; está constituida por seis átomos de carbono con fórmula química $C_6H_{12}O_6$ y masa molecular de 180.16 g/mol idénticas a la glucosa (**anexo 1**). Dentro de las diferencias estructurales entre la glucosa y la fructosa, además de su destino metabólico, destaca la presencia del grupo cetona, localizado en el carbono 2 de la fructosa (cetohexosa) y el grupo aldehído en el carbono 1 de la glucosa (aldohexosa).⁸

Para que la glucosa y la fructosa puedan ser captadas por la célula, es necesaria la participación de proteínas transportadoras, ya sean dependientes de sodio (SGLT) o por difusión facilitada dependiente o no de insulina (GLUT). En el intestino delgado, la glucosa es captada por SGLT-1 (Km de 0.03 mM) que transporta una molécula de glucosa por dos moléculas de sodio, mientras que la fructosa ingresa mediante GLUT-5 (Km de 10 mM), ubicado en la cara apical del enterocito. Una vez que la glucosa pasa a la circulación es distribuida al hígado y posteriormente a tejidos y órganos que cuentan con transportadores GLUT-1, 2 o 4, este último insulino-dependiente.

El 80 % de la fructosa es metabolizada en el hígado; su ingreso al hepatocito es a través de GLUT-2, 5, 8 o 9. Una vez en el citosol se fosforila en la posición 1 por acción de la fructocinasa (Km de 0.5 mM) y tiene como producto la fructosa-1-fosfato (F-1-P), que es escindida en dos triosas: dihidroxiacetona fosfato (DHA-P) y gliceraldehído por la acción de la aldolasa B.⁹ La DHA-P puede ingresar de manera directa a la glucólisis, mientras que el gliceraldehído debe ser fosforilado en la posición 3 por la triocinasa para formar gliceraldehído-3-fosfato (G-3-P) para su posterior incorporación a la vía glicolítica.¹⁰

En el caso de un exceso energético ocasionado por la alta ingesta de fructosa, la DHA-P y el gliceraldehído serán dirigidos a la formación de acetil-CoA para la síntesis de ácidos grasos.¹¹ La DHA-P también puede ser convertida a glicerol-3-fosfato y formar triacilglicéridos o glicerofosfolípidos (**figura 1**).⁴

La diferencia metabólica entre la glucosa y la fructosa se atribuye principalmente al punto de control presente en el catabolismo de la glucosa, como sucede con la actividad de la fosfofructocinasa-1, que es regulada negativamente por concentraciones de citrato y trifosfato de adenosina (ATP) para mantener la homeostasis energética. Este punto de control está ausente en el catabolismo de la fructosa, lo que favorece la acumulación y utilización de triosas para la síntesis de ácidos grasos y glicerol.⁸

Alteraciones metabólicas inducidas por fructosa

Desregulación del apetito

Un factor importante para el desarrollo de obesidad es la desregulación del apetito. Los mecanismos de hambre-

saciedad regulan la pre- y post-ingesta mediante un conjunto controlado de procesos sensoriales y cognitivos con efecto a corto y largo plazo.^{12,13}

El punto inicial del desajuste del sistema de hambre-saciedad se centra en las diferencias estructurales, de reconocimiento y de captación entre glucosa y fructosa. Desde esta perspectiva, los procesos mecánicos de digestión y la velocidad del vaciamiento gástrico afectan directamente la distensión gástrica, la detección y la absorción de estos dos carbohidratos, así como el efecto de saciedad que generan.¹⁴ En el caso de la glucosa, se produce una señal inmediata de saciedad que es mediada por la respuesta insulínica y un periodo tardío de vaciamiento gástrico, mientras que la fructosa acelera el proceso de vaciamiento, retarda la saciedad, favorece la ingesta y con ello incide en el desarrollo de obesidad; este proceso inductor del apetito está inmerso en la "hipótesis de la fructosa".^{15,16}

El rápido vaciamiento gástrico generado por el consumo de fructosa también estimula la secreción de grelina, neuropéptido producido por las células del *fundus* del estómago, cuya secreción en condiciones fisiológicas aumenta antes de la ingesta y disminuye después de comer.¹⁷ Debido a su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, la grelina activa neuronas sensibles al neuropéptido Y (NPY), situadas en el núcleo arcuato del hipotálamo, con lo cual inhibe las neuronas anorexigénicas y con ello se estimula el apetito.¹⁸ La grelina también disminuye la utilización de grasas que se acumulan en el tejido adiposo, con lo cual favorece la ganancia de peso.¹⁹

El consumo de fructosa incrementó 40% la concentración de grelina en ayuno en un modelo animal, mientras que en el ser humano retrasa la supresión postprandial de grelina.²⁰ Un punto importante que se debe destacar es que el efecto orexigénico de la grelina depende de la acilación en el residuo de serina 3, lo cual adiciona un ácido caprílico (ácido graso saturado de ocho carbonos), por acción de la grelina-O-aciltransferasa (GOAT), y activa el neuropéptido a nivel hipotalámico.^{21,22} Particularmente con la fructosa se ha encontrado una correlación entre la falta de sensibilidad a la insulina y la actividad de la GOAT en pacientes adolescentes obesos que consumieron fructosa, lo cual indica que la falta de la respuesta insulínica dada por la activación de la grelina retarda la saciedad (**figura 2**).²³

La producción de grelina está estrechamente relacionada con la actividad de la leptina, hormona secretada principalmente por el tejido adiposo blanco, cuyas concentraciones son proporcionales a la cantidad del tejido adiposo presente.²⁴ La leptina reduce el apetito por suprimir el NPY y permitir la expresión de la proopiomelanocortina, precursora de la hormona estimulante de la melanocortina, péptido anorexigénico.²⁵ En las mujeres la concentración de leptina es 75% mayor que en los varones, debido al efecto secretor inducido por los estrógenos.²⁶ Concretamente durante el embarazo la ingesta de fructosa genera resistencia a la leptina, mediada por la sobreproducción de la hormona tanto en la madre como en el producto, efecto también observado en el modelo animal con dieta alta en fructosa.^{27,28} El mecanismo de resistencia a la leptina provocado por el consumo de fructosa está dado por el bloqueo en su transporte hacia el cerebro debido a la hipertrigliceridemia generada por el carbohidrato.²⁹

El consumo de fructosa también induce la expresión de diacilglicerol lipasa-beta, enzima encargada de la conversión de diacilglicerol (DAG) a 2-araquidonilglicerol (2-AG), principal ligando de los receptores cannabinoide-1 hipotalámicos (CB1), los cuales forman parte del sistema cannabinoide y se localizan preferentemente en el hipotálamo. Entre sus funciones está la de estimular las neuronas a producir endocannabinoides, lo cual induce el apetito y el comportamiento adictivo por el consumo de fructosa.^{15,30}

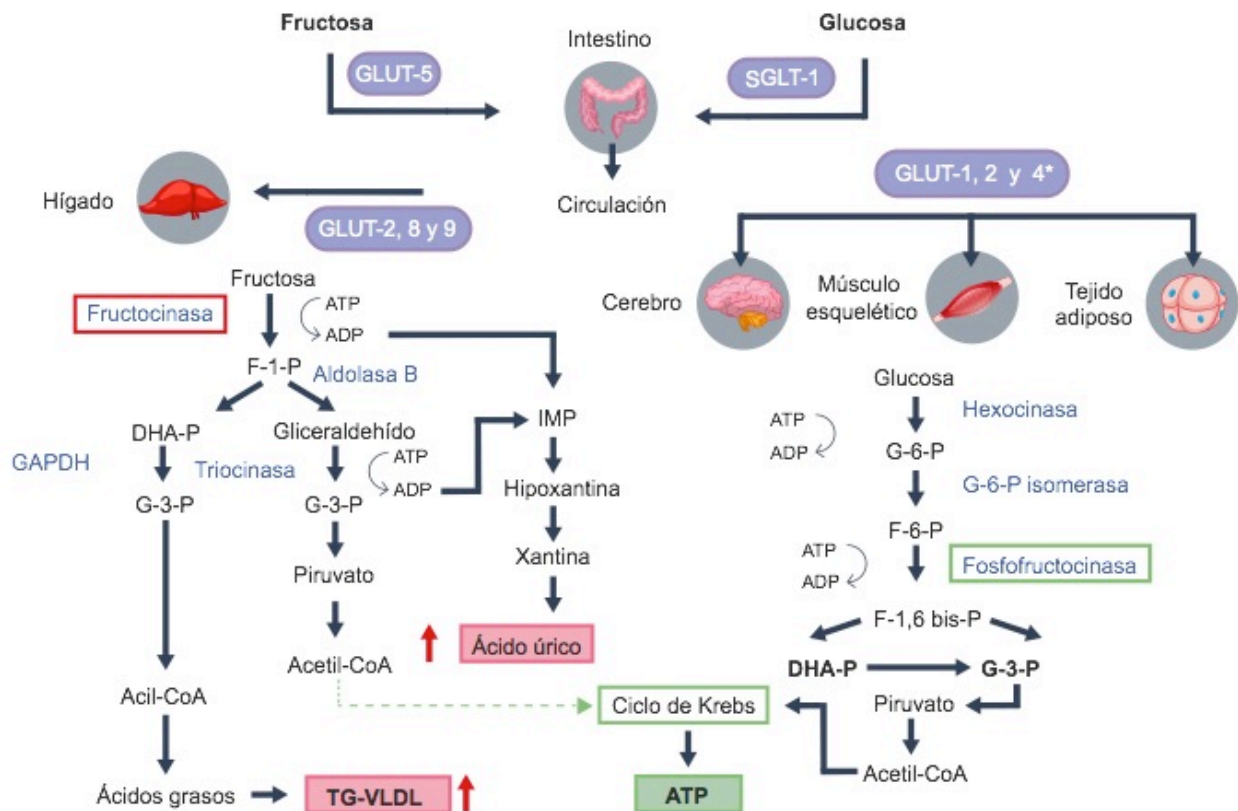
Aunado a esto, el aumento del ácido ribonucleico mensajero (mRNA) de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo-1 en hígado y en tejido adiposo se asocia con el consumo de fructosa.³¹ Esta enzima convierte la cortisona a cortisol en estos tejidos y en el sistema nervioso central.³² Hasta el momento no se ha demostrado si la fructosa también regula la expresión de esta

enzima en el sistema nervioso. Sin embargo, el incremento en las concentraciones de cortisol aumenta el apetito, así como la selección de alimentos con mayor densidad calórica en condiciones de estrés prolongado.³³

Síntesis de lípidos

El principal efecto del consumo excesivo de fructosa es la alteración en el metabolismo de lípidos, puesto que aumenta su producción y acumulación, lo cual favorece el desarrollo de dislipidemias, resistencia a la insulina, hipertensión, hiperuricemia y ganancia de peso. Se ha demostrado que el consumo de fructosa incrementa las concentraciones de triacilglicéridos en ayuno y postprandial, así como la concentración de la lipoproteína de muy baja densidad

Figura 1 Metabolismo de fructosa y glucosa. La glucosa es transportada a tejidos y órganos insulino-dependientes y no insulino-dependientes mediante GLUT-1, 2 y 4, ingresa a la vía glucolítica hasta la obtención de piruvato y la producción de ATP a través del ciclo de Krebs y la cadena de transporte de electrones. La regulación de la vía glucolítica está mediada por las concentraciones de citrato y ATP que inhiben la actividad de enzimas como la fosfofructocinasa. La fructosa es metabolizada en el hígado, ingresa a las células por GLUT-2, 8 y 9. Si se requiere energía, la DHA-P y el gliceraldehído pueden acoplarse a la vía glucolítica para la producción de ATP. En caso de no existir demanda energética, las triosas continúan la vía metabólica hacia la síntesis de ácidos grasos. El metabolismo de la fructosa no cuenta con puntos de regulación; la actividad de la fructocinasa es continua e incrementa las concentraciones de las triosas con el subsecuente aumento en la síntesis de ácidos grasos, junto con el aumento en las concentraciones de ácido úrico como producto del metabolismo del ADP



G-3-P = gliceraldehído-3-fosfato; G-6-P = glucosa-6-fosfato; F-1,6bis-P = fructosa-1,6bis-fosfato; GAPDH = gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa; GLUT = transportador de glucosa; DHA-P = dihidroxiacetona fosfato; TG = triacilglicéridos; VLDL = lipoproteína de muy baja densidad; ATP = adenosín trifosfato; ADP = adenosín difosfato; *transportador insulino-dependiente

(VLDL, por sus siglas en inglés) en voluntarios sanos y pacientes con DM2.³⁴

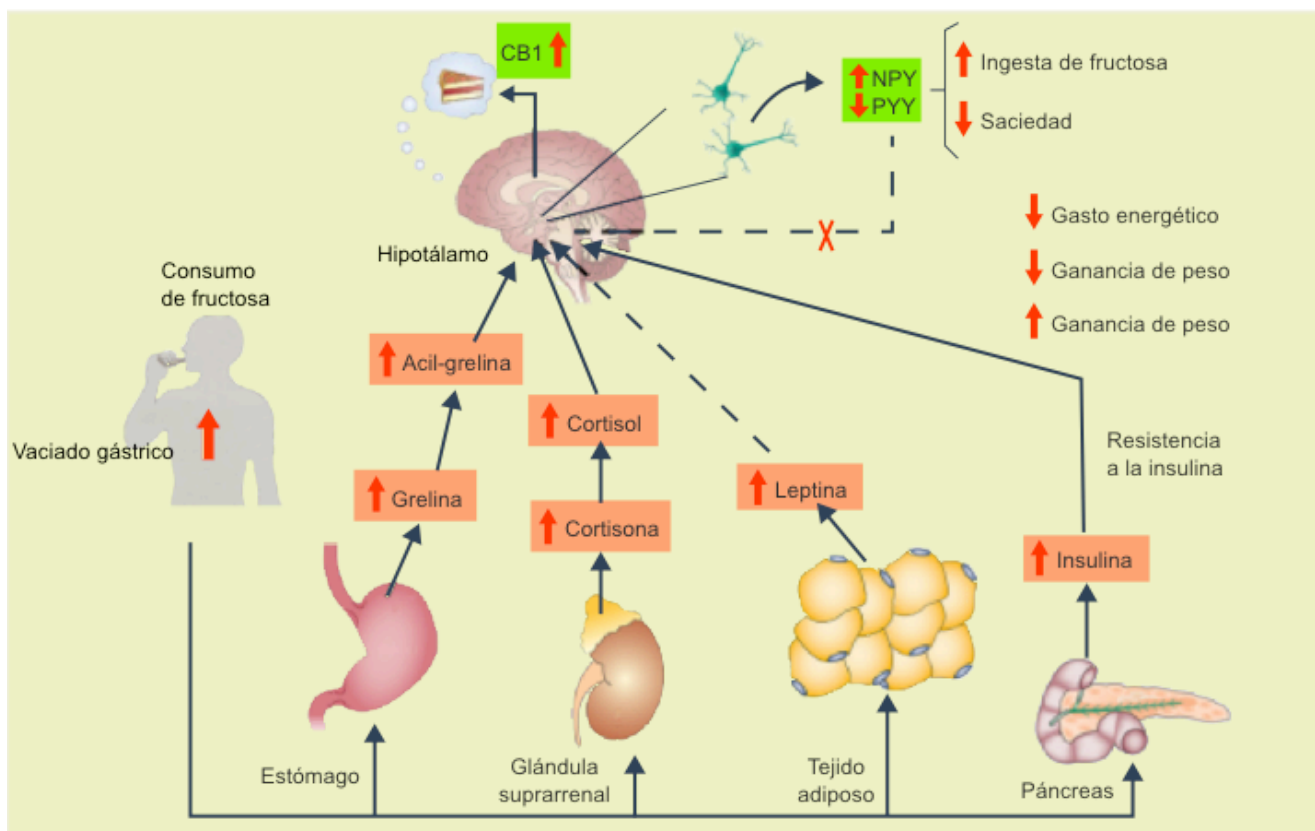
El carácter lipogénico de la fructosa se atribuye a tres propiedades: 1) su capacidad de metabolizarse como lípidos en el hígado; 2) su metabolismo hepático selectivo y 3) el incremento en la captación de glucosa, lo que contribuye al aumento del flujo de carbonos, los cuales son dirigidos hacia la síntesis de ácidos grasos. En este último punto es importante la acción de la piruvato deshidrogenasa (PDH), que cataliza la descarboxilación oxidativa del piruvato para formar acetil-CoA, sustrato para la síntesis de ácidos grasos. La regulación de PDH se lleva a cabo a nivel de sustrato por mecanismos de fosforilación y desfosforilación, dependientes de la piruvato deshidrogenasa cinasa (PDK) y de fosfatasa. Particularmente, la fructosa puede inducir la activación de PDK a través del aumento de acetil-CoA, generando un ciclo continuo de aporte para la síntesis de ácidos grasos.³⁵

Durante la síntesis de ácidos grasos inducida por el consumo de fructosa es importante la participación de factores de transcripción, como la proteína de unión a elementos

regulados por esteroides (SREBP), considerada un sensor intracelular sensible a cambios hormonales y metabólicos, la cual cuenta con tres isoformas, siendo SREBP-1c la más estudiada (figura 3). Se localiza preferentemente en el hígado y el tejido adiposo, y es inducida en respuesta a la insulina, pues estimula la expresión de enzimas lipogénicas como acetil-CoA carboxilasa (ACC), sintasa de ácidos grasos (FAS), elongasa de ácidos grasos (ELOVL6), esteroil-CoA desaturasa 1 (SCD1) y glicerol-3-fosfato aciltransferasa (GPAT).³⁶

La forma inactiva de la SREBP-1c se encuentra anclada en la membrana del retículo endoplásmico y en presencia de un flujo constante de carbohidratos y por activación de la vía Akt es escindida a través de un corte proteolítico por acción de la proteína escisora activante de SREBP (SCAP); posteriormente se une al receptor X hepático (LXR) y forma un complejo que es traslocado al núcleo para inducir la expresión de enzimas lipogénicas. En cuanto a la relación entre la SREBP-1c y la fructosa, se ha evidenciado que la concentración de SREBP-1c incrementó en la fracción nuclear en cultivo primario de hepatocitos de rata tratados con fructosa, lo cual sugiere que la abundancia de la proteína en el núcleo es

Figura 2 Desregulación de las señales de hambre-saciedad inducido por la fructosa. La fructosa induce un rápido vaciado gástrico, lo cual genera una mayor producción de grelina; su activación por acilación estimula el apetito a través de la activación de CB1 y NPY e inhibe el péptido YY. La cortisona producida por la glándula suprarrenal se convierte en cortisol (hormona del estrés), activa las neuronas orexigénicas y produce NPY. En el tejido adiposo aumenta la producción de leptina, lo cual causa resistencia a la leptina (línea punteada en negro) y bloquea la inhibición de la producción de NPY, efecto también observado con la insulina. El aumento en la producción de NPY y de CB1 genera una disminución en la saciedad, aumenta el consumo de fructosa y la subsecuente ganancia de peso



CB-1 = receptor cannabinoide-1; NPY = neuropéptido Y; PYY = péptido YY

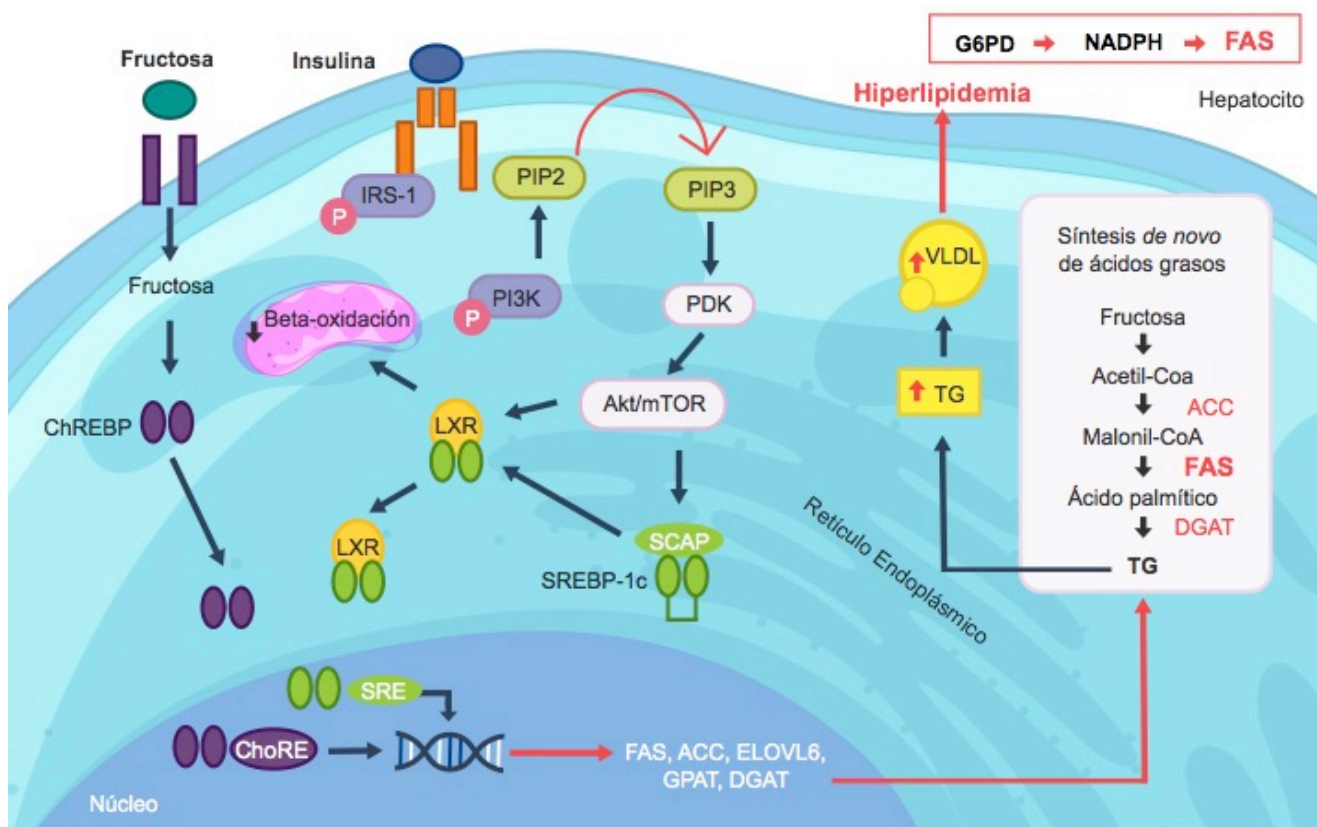
crucial en la expresión de los genes lipogénicos.³⁷ Además de esto, la expresión deplemada de SREBP-1c disminuye la expresión de FAS y SCD1, junto con una reducción en la acumulación de diacilglicéridos y triacilglicéridos a nivel hepático en ratas que consumieron fructosa.³⁸

Otro factor transcripcional importante para la síntesis de ácidos grasos es la proteína de unión en respuesta a carbohidratos (ChREBP), la cual puede ser activada como mecanismo compensatorio cuando SREBP-1c se encuentra deplemada. Se ha demostrado que el consumo de fructosa *per se* incrementa la expresión de ChREBP, con la posterior activación del elemento de respuesta a carbohidratos (ChoRE), lo cual induce la expresión de genes lipogénicos. En un modelo animal sometido a *clamp* con fructosa se encontró asociación entre hiperglucemia e hiperinsulinemia con incremento de las concentraciones de xilulosa-5-fosfato (X-5-P), intermediario de la vía de las pentosas fosfato con la capacidad de activar la proteína fosfatasa-2A (PP2A),

inducir la translocación nuclear de ChREBP y la subsecuente expresión de enzimas lipogénicas.³⁹

Una vez activados tanto los factores de transcripción, como las enzimas glucolíticas y lipogénicas, se enciende la maquinaria de síntesis de ácidos grasos. Ante la ausencia de demanda energética y con el sobreabastecimiento del flujo de carbonos generado por consumo de fructosa, el piruvato proveniente de la glicólisis es convertido a acetil-CoA, sin entrar al ciclo de Krebs. El citrato intermediario del ciclo de Krebs es transportado al citoplasma, en donde, por acción de la adenosina trifosfato citrato liasa, es transformado en acetil-CoA; al emplearse como sustrato de la ACC, se genera malonil-CoA, molécula utilizada por el complejo multienzimático FAS, encargado de la extensión de la cadena de acilos al adicionar dos carbonos por ciclo hasta la formación del ácido palmítico (16 carbonos), principal producto de la síntesis *de novo* y el ácido graso más utilizado para la síntesis de triacilglicéridos.⁴⁰

Figura 3 Síntesis de lípidos hepáticos inducida por fructosa. El consumo de fructosa induce sobreexpresión de SREBP-1c y ChREBP vía AKT/mTOR, SREBP-1c se libera del retículo endoplásmico por SCAP activado por AKT; posteriormente, se une con LXR y el complejo es traslocado al núcleo, donde también es transportada la ChREBP. El LXR inhibe la beta-oxidación de ácidos grasos. La SREBP-1c en el núcleo se asocia con SRE y ChREBP con ChoRE, lo cual promueve la expresión de enzimas lipogénicas (FAS, ACC, ELOVL6, GPAT, DGAT). En la síntesis de ácidos grasos se produce ácido palmítico que mediante reacciones de desaturación y elongación forma TG que posteriormente se ensamblan con VLDL y pueden acumularse en el citosol o liberarse a circulación. Un elemento esencial para la síntesis



ChREBP = proteína de unión en respuesta a carbohidratos; LXR = receptor X hepático; ChoRE = elemento en respuesta a carbohidratos; SRE = elemento regulado por esteroides; SREBP-1c = proteína de unión a elementos regulados por esteroides-1c; SCAP = proteína escisora activante de SREBP-1c; ACC = acetilCoA carboxilasa; ELOVL6 = elongasa de ácidos grasos-6; GPAT = glicerol-3-fosfato aciltransferasa; DGAT = diglicérido aciltransferasa; TG = triacilglicéridos; VLDL = lipoproteína de muy baja densidad; G6PD = glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; NADPH = dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato reducido; FAS = sintasa de ácidos grasos

Resistencia a la insulina

Numerosas evidencias que derivan de modelo animal y del humano han demostrado la estrecha asociación entre la acumulación de lípidos hepáticos y la resistencia a la insulina, la cual provoca la hiperglucemia debido a la falta de captación de la glucosa *de novo*, generada por el consumo prolongado de fructosa. En ratas que consumieron fructosa, la prueba de tolerancia a la glucosa fue concluyente para demostrar un estado de resistencia a la insulina, debido al bloqueo en la señalización de insulina inducida por el carbohidrato.^{41,42}

El mecanismo por el cual la fructosa genera resistencia a la insulina en el hígado y en el músculo esquelético se debe esencialmente a la síntesis y acumulación de ácidos grasos, precursores de ceramidas, diacil y triacilglicerol.^{43,44} En particular, la acumulación de diacilglicerol constituido por ácidos grasos de 16, 18 y 20 carbonos activa la proteína cinasa C teta (PKC teta), la cual, al fosforilar residuos de serina 101 del sustrato del receptor a insulina-1 (IRS-1), interrumpe la señalización correcta de insulina y con ello las acciones de la hormona, como por ejemplo, la síntesis de glucógeno, similar a lo que ocurre en pacientes con DM2.^{45,46}

Aunado a esto, el ácido palmítico generado por el consumo de fructosa contribuye a la resistencia a la insulina, al aumentar la expresión y la actividad de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa, enzima de la vía de las hexosaminas encargada de la conversión de fructosa-6-fosfato y glutamina en glucosamina-6-fosfato y glutamato. La glucosamina-6-fosfato estimula indirectamente la actividad de la glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3), que fosforila el residuo de serina 332 de IRS-1 al bloquear la señalización de insulina junto con una disminución en la síntesis de glucógeno.⁴⁷

También han sido estudiados los efectos directos del ácido palmítico sobre las células beta-pancreáticas y se ha demostrado que la fructosa disminuye 33% la masa de los islotes pancreáticos por apoptosis, a través de la caspasa 3 de las células beta.⁴⁸ Aunado a esto, la acumulación de lípidos intracelulares afecta la función y estructura de las células beta, altera la compartimentalización de sus organelos y desencadena estrés del retículo endoplásmico, con lo que se genera hiperinsulinemia.⁴⁹

Concretamente, la hiperlipidemia provocada por el excesivo consumo de fructosa genera estrés oxidativo y activación del factor nuclear kappa B (NF-kappaB), con liberación de citocinas proinflamatorias, principalmente TNF-alfa e IL-6, las cuales disminuyen la sensibilidad a la insulina a partir de inhibir el IRS-1, favoreciendo el desarrollo de resistencia a la insulina.⁵⁰

Producción de ácido úrico

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas. Por sus concentraciones elevadas, es considerado un factor de riesgo para la artritis gotosa y un biomarcador de morbilidad de la enfermedad cardiovascular.⁵¹ La mayor incidencia de gota fue en los siglos XVIII y XIX, y se debió al alto consumo de carne, que aumentaba el contenido de purinas. Sin embargo, en pleno siglo XXI las concentraciones de ácido úrico

siguen incrementando alarmantemente, pues hay una prevalencia de más del 15% en la población mexicana de acuerdo con los datos del 2016 aportados por la Federación Mexicana de Diabetes. Este aumento se le atribuye al consumo de azúcares añadidos en la dieta.

Particularmente, la hiperuricemia inducida por el consumo de fructosa se debe a la falta de regulación en la actividad de la fructocinasa que utiliza el ATP como donador del grupo fosfato. Al no existir un punto de control metabólico se presenta mayor gasto de ATP y en consecuencia las concentraciones del fosfato intracelular disminuyen, lo cual genera la activación de la AMP deaminasa-2, enzima que convierte el adenosín monofosfato (AMP) en inosina monofosfato (IMP) y libera una molécula de amoníaco y formación de ácido úrico.^{52,53} Aunado a esto, la fructosa también activa la xantina oxidasa, encargada de convertir de forma consecutiva la hipoxantina en xantina y esta en ácido úrico, además de producir especies reactivas de oxígeno. Todo en conjunto contribuye al daño oxidativo vascular común en pacientes diabéticos.⁵⁴

La falta de la enzima uricasa en los seres humanos impide que el ácido úrico se metabolice; en consecuencia, las concentraciones de ácido úrico en sangre se elevan por lo menos 10 veces más en relación con las concentraciones reportadas en otros mamíferos y, por lo tanto, el riesgo de desarrollar hiperuricemia incrementa potencialmente con el abuso crónico de la ingesta de bebidas con alto contenido de fructosa.

Participación de la fructosa en el desarrollo de enfermedades

Enfermedad de hígado graso no alcohólico

La enfermedad de hígado graso no alcohólico está conformada por un conjunto de alteraciones complejas y progresivas, generadas por múltiples desórdenes metabólicos. Su espectro de evolución abarca desde la esteatosis hepática, pasando por la esteatohepatitis no alcohólica y la cirrosis hasta el desarrollo de hepatocarcinoma.⁵⁵

El 90% de los sujetos que presentan alteraciones lipídicas cursan con hígado graso no alcohólico y se estima que aproximadamente 80% de los adultos obesos y el 40% con pacientes con DM2 presentan hígado graso, por lo cual se considera el hígado graso no alcohólico como la complicación más común asociada a SM.⁵⁶

La hipótesis más aceptada para explicar el desarrollo de enfermedad de hígado graso no alcohólico es la "teoría de los dos impactos". El primer impacto está dado por los ácidos grasos provenientes de la dieta, la lipólisis y sobre todo de la síntesis *de novo*. Además de favorecer la expresión de factores de transcripción y enzimas lipogénicas, el consumo de fructosa también estimula la expresión y la actividad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y la enzima málica (ME), generadoras del dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato reducido (NADPH, por sus siglas en inglés), esencial para la síntesis de ácidos grasos.^{57,58}

Los ácidos grasos recién sintetizados, así como los provenientes de circulación son esterificados para formar triacilglicéridos, los cuales debido a su sobreproducción se acumulan en los hepatocitos, generando lipoperoxidación y junto con las especies reactivas de oxígeno generan estrés oxidativo, que resulta en un daño hepático importante. Esta lesión hepática se complica debido a la deficiencia en la respuesta antioxidante dada por la disminución en el sistema de glutatión, lo cual favorece la liberación de transaminasas y la inflamación.

Esta reacción inflamatoria esta mediada por la activación de las células de Kupffer (macrófagos que residen en el hígado) y células inmunes que se infiltran en el hígado, produciendo y liberando citocinas proinflamatorias como TNF-alfa, IL-1-beta e IL-6. Tanto el estrés oxidativo como la inflamación son el segundo impacto en la enfermedad de hígado graso y favorecen la progresión hacia esteatohepatitis no alcohólica con o sin presencia de fibrosis.^{59,60}

En los últimos años se ha sugerido que la fibrogénesis es el tercer estímulo asociado con la progresión a cirrosis hepática. Las células estelares son susceptibles a activación por estímulos como estrés oxidativo, lípidos, citocinas proinflamatorias, productos de glicación avanzada e incluso intermediarios metabólicos. Las células estelares una vez activadas cambian su fenotipo a miofibroblastos, incrementando la producción de componentes de matriz extracelular e inhibidores de metaloproteasas y contribuyendo a la producción de tejido fibrótico. En este punto el daño al órgano ya es irreversible y con gran margen de evolución hacia cáncer hepatocelular.⁶¹

Disfunción endotelial, rigidez arterial e hipertensión

Tiempo atrás el ácido úrico fue reconocido como un poderoso antioxidante en el torrente circulatorio del ser humano. Sin embargo, las evidencias muestran que la hiperuricemia puede detonar daño al endotelio y rigidez arterial. El origen de estas alteraciones es múltiple y destaca la respuesta inmune inflamatoria, la activación del sistema aldosterona-renina angiotensina, el estrés oxidativo y la falta de biodisponibilidad del óxido nítrico (NO).⁶²

El incremento de especies reactivas daña la biodisponibilidad del NO, el cual tiene una función crucial en la disfunción del endotelio y en la rigidez arterial, reflejada en daño en la función diastólica y finalmente en hipertensión. El decremento del NO estimulado por la hiperuricemia sucede al bloquear la captación de L-arginina, sustrato de su síntesis, y por estimular la degradación del sustrato por la arginasa; también gracias a la interacción del NO con el ácido úrico o con agentes oxidantes formados por el ácido úrico. El daño endotelial y la hipertensión pueden ser revertidos al disminuir las concentraciones de ácido úrico o mediante tratamientos con arginina o antioxidantes.⁶²

De manera particular, se ha evidenciado que el aumento de la presión arterial (por arriba de 160/100 mm Hg) provocado por fructosa predispone a padecer complicaciones

cardiovasculares, debido al incremento en la retención de sodio a nivel renal y su reabsorción, lo cual ocasiona expansión del volumen intravascular y produce hipertensión arterial.^{63,64,65} Por otra parte, la sobreproducción de ácido úrico estimula la expresión de angiotensina II, la secreción de vasopresina y aldosterona, y potencializa la vasoconstricción y subsecuentemente el aumento de la presión arterial.⁶⁶

Alternando a esto, la fructosa también genera productos de glicación avanzada, como el metilglioxal, que se une a los grupos sulfhidrilos presentes en las proteínas que conforman los canales de calcio, altera el transporte celular y la regulación osmótica, favoreciendo el desarrollo de la hipertensión.⁶⁷

Enfermedad cardiovascular

A finales de los años 70 del siglo XX la fructosa se consideró una buena alternativa de reemplazo como endulzante para los pacientes diabéticos. Sin embargo, se reportó que en los pacientes que sustituyeron la sacarosa con la fructosa se incrementaron las concentraciones de inductores proaterogénicos, como los triacilglicéridos, la VLDL y la LDL.⁶⁸ Con este precedente se suspendió la recomendación de consumir fructosa, lo cual dio lugar al estudio de la causa por la que la fructosa generaba aterosclerosis, en el que se encontró que su consumo incrementa la producción de VLDL a partir de la síntesis de ácidos grasos.

Entre los mecanismos de daño cardiovascular generados por la fructosa es muy importante la hiperinsulinemia, ya que aumenta la concentración del inhibidor del activador tisular del plasminógeno-1 (PAI-1), que inhibe los activadores del plasminógeno, favorece la formación de coágulos sanguíneos e incrementa el riesgo de infarto al miocardio.⁶⁹ Además, favorece el deterioro del endotelio vascular producido por el decremento del NO y la hiperuricemia, provocada por el consumo excesivo del carbohidrato.⁷⁰

Por otra parte, el consumo excesivo de fructosa incrementa las concentraciones de LDL y junto con la disfunción endotelial aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos, lo cual permite el paso de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (ox-LDL) a la capa íntima.⁷¹ Posteriormente, los macrófagos fagocitan estas ox-LDL y se transforman en células espumosas con acción citotóxica y agregación plaquetaria, eventos característicos para el desarrollo de aterosclerosis.⁷²

Además de esto, la fructosa disminuye la concentración de HDL y provoca el decremento en la actividad antioxidante de la paraoxanasa 1, esterasa que elimina fosfolípidos oxidados e hidroxiperoxidos acumulados en las ox-LDL, con lo cual contribuye al desarrollo de la placa aterosclerótica.⁷³

La hiperuricemia también participa en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular al incrementar las concentraciones de la proteína C reactiva, promoviendo la infiltración de macrófagos e incrementando la actividad plaquetaria con la subsecuente formación de trombosis.⁷⁴

Enfermedad renal

La excesiva ingesta de fructosa acelera la progresión de la lesión renal, complicación frecuentemente encontrada en pacientes diabéticos. Se ha demostrado que el carbohidrato favorece de manera indirecta el establecimiento de alteraciones a nivel de túbulo intersticial e hipertrofia glomerular, generando un cuadro de insuficiencia renal.⁷⁵

La deficiencia en la filtración renal afecta la eliminación de moléculas de desecho, como el ácido úrico. Dado que la fructosa genera hiperuricemia, la insuficiencia fisiológica renal contribuye a la formación y la precipitación de cristales de ácido úrico que tienden a adherirse a la superficie de las células epiteliales, principalmente las que conforman los túbulos renales, con lo que inducen una respuesta inflamatoria y de vasoconstricción aferente, provocando un incremento en la presión arterial renal con mayor descenso en la tasa de filtración glomerular.^{76,77} Se ha evidenciado que la fructosa genera proteinuria, fibrosis tubulointersticial e inflamación glomerular en un modelo animal.^{78,79}

En un cultivo de células epiteliales de túbulos proximales de humanos, retadas con fructosa, se encontró un incremento en la expresión y producción de la proteína quimiotáctica de monocitos (IMCP-1), junto con aumento de citocinas pro-inflamatorias, lo cual indica la importancia del factor inflamatorio a nivel renal provocado por el carbohidrato; también se ha reportado que los cristales de ácido úrico generados por la hiperuricemia pueden activar la proteína de unión al nucleótido-3, rica en leucina (NLRP3), lo cual induce la señalización del complejo inflamatosoma, asociado con apoptosis de las células renales y el desarrollo de insuficiencia renal.⁸⁰

Cáncer

El metabolismo de las células tumorales es un factor crucial para su desarrollo e invasión, ya que cuentan con una gran capacidad metabólica de adaptación que proporciona los componentes necesarios para su crecimiento.⁸¹

De manera particular, el consumo de fructosa se ha asociado con el desarrollo de cáncer por la hiperinsulinemia que provoca la ingesta excesiva del carbohidrato. El aumento de insulina estimula la proliferación celular y se ha asociado fuertemente con el desarrollo de cáncer de mama, colon, próstata, páncreas e hígado.^{82,83,84,85,86}

Asimismo, la ganancia de peso y el aumento del tejido adiposo generados por el alto consumo de bebidas endulzadas, se ha relacionado con cáncer endometrial tipo I, debido al efecto proliferativo y de angiogénesis generado por el incremento de estrógenos inducido por la fructosa.⁸⁷

En pacientes con cáncer de colon en estadio III, se ha demostrado que la alta ingesta de fructosa favorece la reincidencia y recurrencia del carcinoma. En un modelo animal con cáncer colorrectal inducido con azoximetano

bajo administración de fructosa, se observó incremento en el número de alteraciones focales en las criptas intestinales.⁸⁸ Asociado a esto, se ha evidenciado que la ingesta de fructosa incrementa 37% el riesgo de cáncer colorrectal en varones; sin embargo, aún existe controversia en cuanto a la asociación de consumo de fructosa y el alto riesgo de cáncer colorrectal en mujeres.⁸⁹

La fructosa promueve la proliferación de células cancerosas pancreáticas a través de la sobreactivación de la transcetolasa, enzima de la fase no oxidativa de la vía de las pentosas fosfato. El consumo excesivo de fructosa estimula la actividad de la vía de las pentosas fosfato y genera una producción continua de ácidos nucleicos destinados para la proliferación de células cancerosas.⁹⁰

La fructosa incrementa la expresión del factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1), que es crucial para el microambiente del tumor y la carcinogénesis; el IGF-1 promueve el crecimiento y la proliferación de las células tumorales, acompañado de un mecanismo de supervivencia celular por activación de la vía PI3K/Akt. Esto sugiere que la fructosa favorece la supervivencia de células con mayor capacidad renovadora y proliferativa.⁹¹

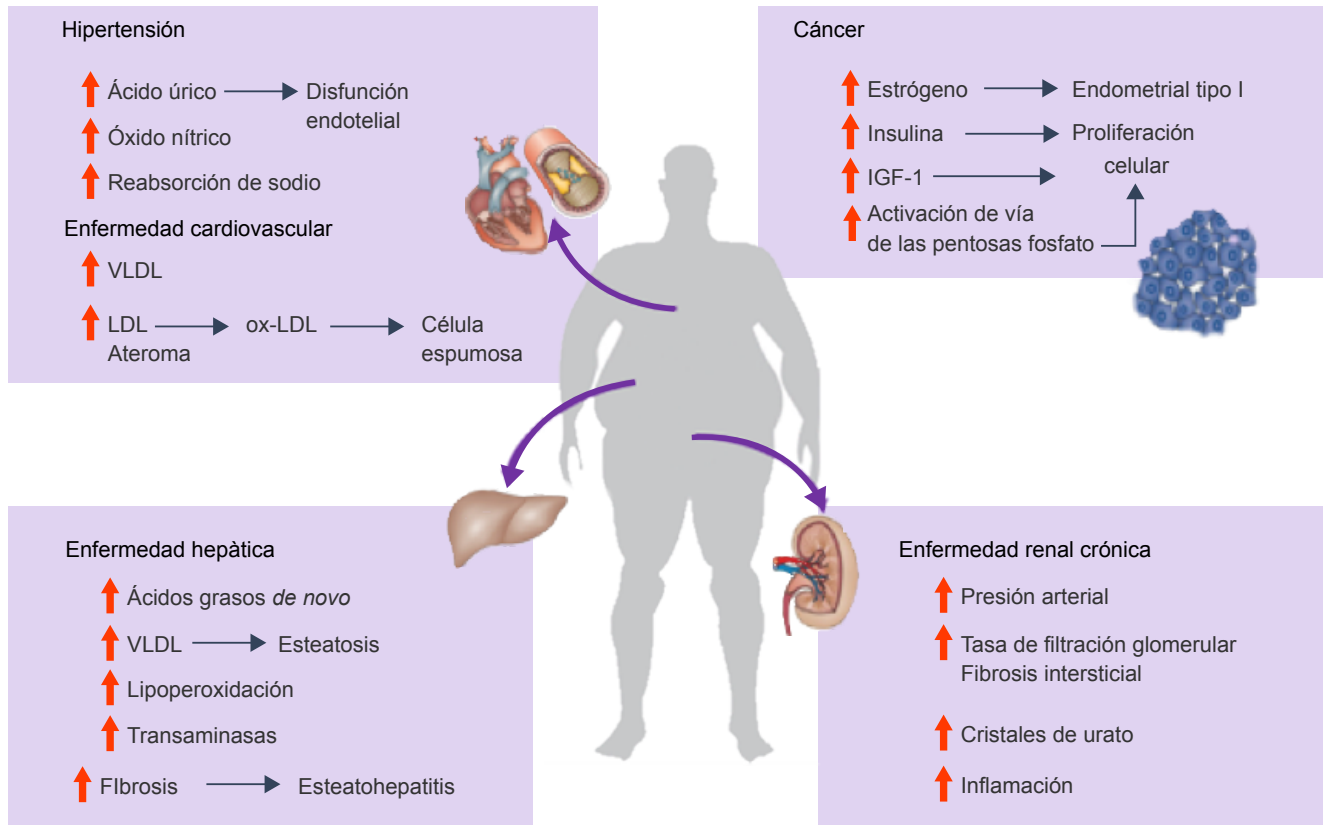
Conclusión

El alarmante incremento en el consumo de productos endulzados con jarabe de maíz alto en fructosa en todos los sectores de la población sin distinción de edad, raza, sexo y nivel socioeconómico, se ha asociado con el desarrollo de obesidad, hipertensión, hígado graso no alcohólico, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer. Por su rápida absorción a nivel gastrointestinal y la ausencia en su regulación metabólica, favorece el incremento de las concentraciones de ácidos grasos, la hiperuricemia, la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo por glucolipotoxicidad, que en conjunto favorecen el inicio y progreso de enfermedades metabólicas (**figura 4**). Alternó a esto, la hiperinsulinemia, concentraciones altas de IGF-I y la activación de la vía de las pentosas conforman un puente para el desarrollo de algunos tipos de cáncer.

Ante todas las evidencias mostradas en la presente revisión, es importante concientizar a la población del efecto nocivo que genera el abuso en el consumo de productos elaborados con alto contenido de fructosa. Los cambios en la dieta han mostrado que tienen resultados favorables en el tratamiento y control de enfermedades metabólicas, y han abierto una ventana de oportunidad para mejorar la calidad de vida.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Figura 4 Impacto de la fructosa en el desarrollo de enfermedades metabólicas. La ingesta de fructosa se asocia con enfermedades metabólicas, afecta corazón, riñón e hígado. La hipertensión y la enfermedad cardiovascular son provocadas por hiperuricemia que genera disfunción endotelial y, además, sobreproducción de VLDL o LDL, inductoras de ateromas. A nivel renal, la hipertensión y la acumulación de cristales de urato reducen la tasa de filtración glomerular y la consecuente enfermedad renal crónica. En el hígado, la producción descontrolada de ácidos grasos, la formación de triacilglicéridos y su acumulación en hepatocitos produce esteatosis con progresión a esteatohepatitis no alcohólica (con o sin presencia de fibrosis) y potencial evolución a cirrosis hepática. El consumo excesivo y prolongado de fructosa se ha asociado con ciertos tipos de cáncer por el incremento de insulina y la activación de IGF-1, por la vía de las pentosas fosfato, inductoras de proliferación celular



VLDL = lipoproteína de muy baja densidad; LDL = lipoproteína de baja densidad; IGF-1 = factor de crecimiento insulínico-1

Referencias

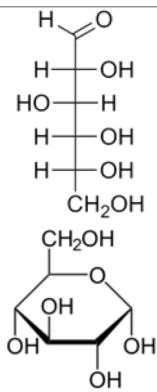
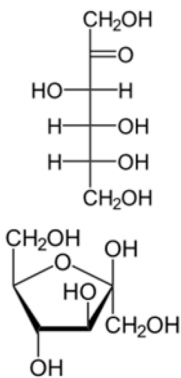
1. Brown CM, Dulloo AG, Montani JP. Sugary drinks in the pathogenesis of obesity and cardiovascular diseases. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32 Suppl 6:S28-34. doi: 10.1038/ijo.2008.204.
2. O'Connor L, Imamura F, Lentjes MA, Khaw KT, Wareham NJ, Forouhi NG. Prospective associations and population impact of sweet beverage intake and type 2 diabetes, and effects of substitutions with alternative beverages. *Diabetologia*. 2015;58(7):1474-83.
3. Tappy L, Rosser R, Surowska A. Pathogenesis of cardiovascular and metabolic diseases: are fructose-containing sugars more involved than other calories? *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(6):44.
4. Feinman RD, Fine EJ. Fructose in perspective. *Nutr Metab (Lond)*. 2013;10(45):1-11.
5. Marshall RO, Kooi ER. Enzymatic conversion of D-glucose to D-fructose. *Science*. 1957;125(3249):648-9.
6. Hanover LM, White JS. Manufacturing, composition, and applications of fructose. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(5):724S-32.
7. Tappy L, Mittendorfer B. Fructose toxicity: is the science ready for public health actions? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(4):357-61.
8. Tappy L, Lê KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev*. 2010;90(1):23-46.
9. Corpe CP, Basaleh MM, Affleck J, Gould G, Jess TJ, Kellett GL. The regulation of GLUT5 and GLUT2 activity in the adaptation of intestinal brush-border fructose transport in diabetes. *Pflugers Arch*. 1996;432(2):192-201.
10. Sanders FW, Griffin JL. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2016;91(2):452-68.
11. Moore JB, Gunn PJ, Fielding BA. The role of dietary sugars and de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2014;6(12):5679-703.

12. Lustig RH. Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol. *J Am Diet Assoc.* 2010;110(9):1307-21.
13. Bellisle F, Drewnowski A, Anderson GH, Westerterp-Plantenga M, Martin CK. Sweetness, satiation, and satiety. *J Nutr.* 2012;142(6):1149S-54S.
14. Page KA, Chan O, Arora J, Belfort-Deaguiar R, Dzuira J, Roehmholt B, et al. Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *JAMA.* 2013;309(1):63-70. doi: 10.1001/jama.2012.116975.
15. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Bátkai S, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1298-305.
16. Ochoa M, Lallès JP, Malbert CH, Val-Laillet D. Dietary sugars: their detection by the gut-brain axis and their peripheral and central effects in health and diseases. *Eur J Nutr.* 2015;54(1):1-24. doi: 10.1007/s00394-014-0776-y.
17. Lindqvist A, Baelemans A, Erlanson-Albertsson C. Effects of sucrose, glucose and fructose on peripheral and central appetite signals. *Regul Pept.* 2008 Oct 9;150(1-3):26-32. doi: 10.1016/j.regpep.2008.06.008.
18. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology.* 2000;141(11):4255-61.
19. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* 2000;407(6806):908-13.
20. Yau AM, McLaughlin J, Maughan RJ, Gilmore W, Evans GH. The Effect of Short-Term Dietary Fructose Supplementation on Gastric Emptying Rate and Gastrointestinal Hormone Responses in Healthy Men. *Nutrients.* 2017 Mar 10;9(3). pii: E258. doi: 10.3390/nu9030258.
21. Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell.* 2008 Feb 8;132(3):387-96. doi: 10.1016/j.cell.2008.01.017.
22. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature.* 2001;409(6817):194-8.
23. Van Name M, Giannini C, Santoro N, Jastreboff AM, Kubat J, Li F, Kursawe R, et al. Blunted suppression of acyl-ghrelin in response to fructose ingestion in obese adolescents: the role of insulin resistance. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(3):653-61. doi: 10.1002/oby.21019.
24. Flier JS. Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(9):4242-5.
25. Carlo AS, Pyrski M, Loides C, Faivre-Baumann A, Epelbaum J, Williams LM, et al. Leptin sensitivity in the developing rat hypothalamus. *Endocrinology.* 2007 Dec;148(12):6073-82.
26. Ozias MK, Li S, Hull HR, Brooks WM, Carlson SE. Relationship of circulating adipokines to body composition in pregnant women. *Adipocyte.* 2014;4(1):44-9. doi: 10.4161/adip.29805.
27. Rodríguez L, Panadero MI, Roglans N, Otero P, Alvarez-Millán JJ, Laguna JC, et al. Fructose during pregnancy affects maternal and fetal leptin signaling. *J Nutr Biochem.* 2013 Oct;24(10):1709-16. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.02.011.
28. Shapiro A, Mu W, Roncal C, Cheng KY, Johnson RJ, Scarpace PJ. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008 Nov;295(5):R1370-5. doi: 10.1152/ajpregu.00195.2008.
29. Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, Shultz JM, Nakaoke R, et al. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes.* 2004 May;53(5):1253-60.
30. Erlanson-Albertsson C, Lindqvist A. Fructose affects enzymes involved in the synthesis and degradation of hypothalamic endocannabinoids. *Regul Pept.* 2010;161(1-3):87-91. doi: 10.1016/j.regpep.2010.01.003.
31. London E, Castonguay TW. High fructose diets increase 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in liver and visceral adipose in rats within 24-h exposure. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(5):925-32.
32. Legeza B, Balázs Z, Nashev LG, Odermatt A. The microsomal enzyme 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 faces the cytoplasm and uses NADPH generated by glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Endocrinology.* 2013 Jan;154(1):205-13. doi: 10.1210/en.2012-1778.
33. Newman E, O'Connor DB, Conner M. Daily hassles and eating behaviour: the role of cortisol reactivity status. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(2):125-32.
34. Chong MF, Fielding BA, Frayn KN. Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1511-20.
35. Park OJ, Cesar D, Faix D, Wu K, Shackleton CH, Hellerstein MK. Mechanisms of fructose-induced hypertriglyceridaemia in the rat. Activation of hepatic pyruvate dehydrogenase through inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase. *Biochem J.* 1992 Mar 15;282(Pt 3):753-7.
36. Hua X, Wu J, Goldstein JL, Brown MS, Hobbs HH. Structure of the human gene encoding sterol regulatory element binding protein-1 (SREBF1) and localization of SREBF1 and SREBF2 to chromosomes 17p11.2 and 22q13. *Genomics.* 1995;25(3):667-73.
37. Koo HY, Miyashita M, Cho BH, Nakamura MT. Replacing dietary glucose with fructose increases ChREBP activity and SREBP-1 protein in rat liver nucleus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Dec 11;390(2):285-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.09.109.
38. Samuel VT. Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2011 Feb;22(2):60-5. doi: 10.1016/j.tem.2010.10.003.
39. Uyeda K, Repa JJ. Carbohydrate response element binding protein, ChREBP, a transcription factor coupling hepatic glucose utilization and lipid synthesis. *Cell Metab.* 2006 Aug;4(2):107-10.
40. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2016 May;61(5):1282-93. doi: 10.1007/s10620-016-4054-0.
41. Tobey TA, Mondon CE, Zavaroni I, Reaven GM. Mechanism of insulin resistance in fructose-fed rats. *Metabolism.* 1982;31(6):608-612.
42. Galipeau D, Verma S, McNeill JH. Female rats are protected against fructose-induced changes in metabolism and blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(6):H2478-84.
43. Aburasayn H, Batran R, Ussher JR. Targeting ceramide metabolism in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;311(2):E423-35.
44. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev.* 2005;63(5):133-57.
45. Szendroedi J, Yoshimura T, Phielix E, Koliaki C, Marcucci M, Zhang D, et al. Role of diacylglycerol activation of PKC θ in lipid-induced muscle insulin resistance in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Jul 1;111(26):9597-602. doi: 10.1073/pnas.1409229111.
46. Krssak M, Brehm A, Bernroider E, Anderwald C, Nowotny P, Dalla Man C, et al. Alterations in postprandial hepatic glycogen metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;53(12):3048-56.
47. Maiztegui B, Borelli MI, Raschia MA, Del Zotto H, Gagliardino JJ. Islet adaptive changes to fructose-induced insulin resistance: beta-cell mass, glucokinase, glucose metabolism, and insulin secretion. *J Endocrinol.* 2009 Feb;200(2):139-49. doi: 10.1677/JOE-08-0386.
48. Asghar ZA, Cusumano A, Yan Z, Remedi MS, Moley

- KH. Reduced islet function contributes to impaired glucose homeostasis in fructose-fed mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2017;312(2):E109-16. doi: 10.1152/ajpendo.00279.2016.
49. Balakumar M, Raji L, Prabhu D, Sathishkumar C, Prabu P, Mohan V, et al. High-fructose diet is as detrimental as high-fat diet in the induction of insulin resistance and diabetes mediated by hepatic/pancreatic endoplasmic reticulum (ER) stress. *Mol Cell Biochem.* 2016 Dec;423(1-2):93-104.
 50. Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology.* 2006;131(3):934-45.
 51. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, Cronin CJ, Abdalla AA, Kiernan TJ, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM.* 2013;106(7):647-58. doi: 10.1093/qjmed/hct083.
 52. Carran EL, White SJ, Reynolds AN, Haszard JJ, Venn BJ. Acute effect of fructose intake from sugar-sweetened beverages on plasma uric acid: a randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(9):1034-8. doi: 10.1038/ejcn.2016.112.
 53. 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(2):80-6.
 54. Sarnesto A, Linder N, Raivio KO. Organ distribution and molecular forms of human xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase protein. *Lab Invest.* 1996;74(1):48-56.
 55. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2010;28(1):155-61. doi: 10.1159/000282080.
 56. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40(6):1387-95.
 57. Sheludiakova A, Rooney K, Boakes RA. Metabolic and behavioural effects of sucrose and fructose/glucose drinks in the rat. *Eur J Nutr.* 2012;51(4):445-54. doi: 10.1007/s00394-011-0228-x.
 58. Hecker PA, Mapanga RF, Kimar CP, Ribeiro RF Jr, Brown BH, O'Connell KA, et al. Effects of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on the metabolic and cardiac responses to obesogenic or high-fructose diets. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303(8):E959-72. doi: 10.1152/ajpendo.00202.2012.
 59. Yilmaz Y. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(9):815-23.
 60. Yki-Järvinen H. Nutritional Modulation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2015;7(11):9127-38. doi: 10.3390/nu7115454.
 61. Jarukamjorn K, Jearapong N, Pimson C, Chatuphonprasert W. A High-Fat, High-Fructose Diet Induces Antioxidant Imbalance and Increases the Risk and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Scientifica (Cairo).* 2016;2016:5029414. doi: 10.1155/2016/5029414.
 62. James PE, Lang D, Tufnell-Barret T, Milsom AB, Frenneaux MP. Vasorelaxation by red blood cells and impairment in diabetes: reduced nitric oxide and oxygen delivery by glycated hemoglobin. *Circ Res.* 2004 Apr 16;94(7):976-83.
 63. Zemančíková A, Török J. Cardiovascular effects of high-fructose intake in rats with nitric oxide deficiency. *Interdiscip Toxicol.* 2014;7(3):159-64. doi: 10.2478/intox-2014-0022.
 64. Gray C, Gardiner SM, Elmes M, Gardner DS. Excess maternal salt or fructose intake programmes sex-specific, stress- and fructose-sensitive hypertension in the offspring. *Br J Nutr.* 2016;115(4):594-604. doi: 10.1017/S0007114515004936.
 65. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension.* 1987;10(5):512-6.
 66. Farah V, Elased KM, Morris M. Genetic and dietary interactions: role of angiotensin AT1a receptors in response to a high-fructose diet. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(2):H1083-9.
 67. Gugliucci A. Formation of Fructose-Mediated Advanced Glycation End Products and Their Roles in Metabolic and Inflammatory Diseases. *Adv Nutr.* 2017;8(1):54-62. doi: 10.3945/an.116.013912.
 68. 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(1):16-24. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282f2b24a.
 69. Meshkani R, Adeli K. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Clin Biochem.* 2009; 42(13-14):1331-46. doi:10.1016/j.clinbiochem. 2009.05.018.
 70. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(10):1041-51. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.054.
 71. Estronca LM, Silva JC, Sampaio JL, Shevchenko A, Verkade P, Vaz AD, et al. Molecular etiology of atherogenesis--in vitro induction of lipidosis in macrophages with a new LDL model. *PLoS One.* 2012;7(4):e34822. doi: 10.1371/journal.pone.0034822.
 72. Kolderup A, Svihus B. Fructose Metabolism and Relation to Atherosclerosis, Type 2 Diabetes, and Obesity. *J Nutr Metab.* 2015;2015:823081. doi: 10.1155/2015/823081.
 73. Dornas WC, de Lima WG, Dos Santos RC, de Souza MO, Silva M, Diniz MF, et al. Salt overload in fructose-fed insulin-resistant rats decreases paraoxonase-1 activity. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9(1):63. doi: 10.1186/1743-7075-9-63.
 74. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension.* 2003 Jun;41(6):1287-93.
 75. Xu C, Lu A, Lu X, Zhang L, Fang H, Zhou L, et al. Activation of Renal (Pro)Renin Receptor Contributes to High Fructose-Induced Salt Sensitivity. *Hypertension.* 2017;69(2):339-48. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08240.
 76. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, Le M, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62(10):3307-15. doi: 10.2337/db12-1814.
 77. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* 2005;67(1):237-47.
 78. Gersch MS, Mu W, Cirillo P, Reungjui S, Zhang L, Roncal C, et al. Fructose, but not dextrose, accelerates the progression of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293(4):F1256-61.
 79. Bjornstad P, Lanasa MA, Ishimoto T, Kosugi T, Kume S, Jalal D, et al. Fructose and uric acid in diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2015;58(9):1993-2002. doi: 10.1007/s00125-015-3650-4.
 80. Yu G, Bai Z, Chen Z, Chen H, Wang G, Wang G, et al. The NLRP3 inflammasome is a potential target of ozone therapy aiming to ease chronic renal inflammation in chronic kidney disease. *Int Immunopharmacol.*

- 2017;43:203-209. doi: 10.1016/j.intimp.2016.12.022.
81. Parekh N, Chandran U, Bandera EV. Obesity in cancer survival. *Annu Rev Nutr.* 2012;32:311-42. doi: 10.1146/annurev-nutr-071811-150713.
 82. Sieri S, Pala V, Brighenti F, Pellegrini N, Muti P, Micheli A, et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and the risk of breast cancer in an Italian prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2007 Oct;86(4):1160-6.
 83. Zhang X, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Flood A, et al. Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar-sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(11):771-83. doi: 10.1093/jnci/djq107.
 84. Drake I, Sonestedt E, Gullberg B, Ahlgren G, Bjartell A, Wallström P, et al. Dietary intakes of carbohydrates in relation to prostate cancer risk: a prospective study in the Malmö Diet and Cancer cohort. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(6):1409-18. doi: 10.3945/ajcn.112.039438.
 85. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2006 Nov;84(5):1171-6.
 86. Laguna JC, Alegret M, Roglans N. Simple sugar intake and hepatocellular carcinoma: epidemiological and mechanistic insight. *Nutrients.* 2014;6(12):5933-54. doi: 10.3390/nu6125933.
 87. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005;366(9484):491-505.
 88. Stamp D, Zhang XM, Medline A, Bruce WR, Archer MC. Sucrose enhancement of the early steps of colon carcinogenesis in mice. *Carcinogenesis.* 1993;14(4):777-9.
 89. Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, Willett WC, Colditz GA, Giovannucci E. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):138-47.
 90. Liu H, Huang D, McArthur DL, Boros LG, Nissen N, Heaney AP. Fructose induces transketolase flux to promote pancreatic cancer growth. *Cancer Res.* 2010 Aug 1;70(15):6368-76. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4615.
 91. Port AM, Ruth MR, Istfan NW. Fructose consumption and cancer: is there a connection? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012 Oct;19(5):367-74. doi: 10.1097/MED.0b013e328357f0cb.
-
- Cómo citar este artículo:** Loza-Medrano SS, Baiza-Gutman LA, Ibáñez-Hernández MA, Cruz-López M, Díaz-Flores M. Alteraciones moleculares inducidas por fructosa y su impacto en las enfermedades metabólicas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(5):491-504.

Anexo 1 Propiedades bioquímicas comparativas de la glucosa y la fructosa

Propiedades	Glucosa	Fructosa
Fórmula química	$C_6H_{12}O_6$	$C_6H_{12}O_6$
Configuración estructural	 Fischer Haworth	 Fischer Haworth
Clasificación	Aldohexosa	Cetohexosa
Masa molecular	$180.16 \text{ g mol}^{-1}$	$180.16 \text{ g mol}^{-1}$
Densidad	1.54 g/cm^3	1.69 g/cm^3
Aporte energético	4 kcal	4 kcal
Solubilidad	Agua, ácido acético y parcialmente en metanol y etanol	Mayor solubilidad que la glucosa
Producción	- De plantas y procariotas mediante fotosíntesis - De animales mediante glucogenólisis y gluconeogénesis	- De frutas, vegetales y miel - De animales puede sintetizarse en la vía del poliol
Transportadores	Dependientes de sodio - SGLT-1, enterocito (Km: 0.3 mM) - SGLT-2, riñón (Km: 2 mM) - SGLT-3, neuronas (Km: 6 mM) Transporte facilitado - GLUT-2, páncreas, riñón e hígado (Km: 17 mM) - GLUT-3, neuronas, placenta, riñón y corazón (Km: 2 mM) - GLUT-4, músculo esquelético, tejido adiposo y corazón (Km: 5 mM) insulino dependiente - GLUT-6, neuronas (Km: 5 mM) - GLUT-8, testículo, músculo esquelético, hígado y tejido adiposo (Km: 2 mM) - GLUT-12, músculo esquelético y tejido adiposo (Km: 2 mM)	Transporte facilitado - GLUT-2, hígado (Km: 17 mM) - GLUT-5, intestino, testículo y riñón (Km: 10 mM) - GLUT-8, testículo, músculo esquelético, hígado y tejido adiposo (Km: 2 mM) - GLUT-9, testículo, intestino e hígado

C = carbono; H = hidrógeno; O = oxígeno; kcal = kilocaloría; SGLT = transportador de glucosa dependiente de sodio; Km = velocidad media de reacción; mM = milimolar; GLUT = transportador de glucosa