

Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

El lado amargo del azúcar

Karina Galache · Tuesday, January 11th, 2022

Categorías: Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta

Nos gustan esos pueblos pequeños y llenos de tradiciones y gente alegre. Visitamos todos los atractivos del lugar, pero sobre todo nos encanta comer los antojitos típicos del pueblo en cuestión y el pan de leña es nuestra debilidad, pero por desgracia en cada pueblo que llegamos no faltan los refrescos ni tampoco los pasteles empaquetados endulzados con fructosa. ¿Cuáles son los efectos de la fructosa en nuestro cuerpo?

Recientemente publicamos una revisión que describe con detalle los mecanismos celulares y moleculares de los efectos nocivos del consumo desmesurado de la fructosa en nuestro organismo con un énfasis especial sobre el hígado (Muriel *et al.*, 2021). En este artículo de difusión contaremos una historia parecida, pero resumida y accesible para todo público.

Las enfermedades crónicas representan un reto enorme en todo el mundo. En particular, el síndrome metabólico es un conjunto muy complejo de alteraciones en diferentes órganos y sistemas, incluye patologías tales como las dislipidemias, la diabetes tipo II, obesidad visceral e hipertensión, entre otras. En general, se considera que el síndrome metabólico es una enfermedad en la cual el hígado juega un papel central. La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), producto del exceso en el consumo de grasas y principalmente de azúcares y asociado con el sedentarismo de la vida moderna, se caracteriza por la acumulación de grasa dentro de las células hepáticas y no se estima demasiado grave, ya que se puede revertir con ejercicio y una dieta balanceada. Sin embargo, si la EHGNA no se atiende, crece paulatinamente hacia la formación de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la cual, además de la infiltración grasa, presenta inflamación del hígado que conduce a la formación de tejido cicatrizal, es decir fibrosis. Este tejido va limitando poco a poco la función de nuestro hígado. La EHNA puede derivar en cirrosis y finalmente desarrollar cáncer hepatocelular (CHC) que termina con la vida del individuo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con EHNA que fallecen como consecuencia de este padecimiento, mueren por infarto al miocardio más que por cirrosis o CHC, ya que los pacientes con EHNA presentan procesos inflamatorios exacerbados tanto en el hígado como en el ámbito sistémico que junto con la dislipidemia y el sistema de la coagulación desequilibrado, representan la “tormenta perfecta” para el infarto agudo al miocardio.



Figura 1. Esquema que muestra algunas enfermedades asociadas con el consumo excesivo de fructosa y una vida sedentaria.

¿Por qué consumimos tanta fructosa? Desde hace algunos años las importaciones de fructosa (monosacárido) para la elaboración de alimentos y bebidas ultra procesados (empaquetados) aumentaron en México y la sacarosa (azúcar de mesa) fue desplazada por el jarabe alto en fructosa, porque es más económico, aumenta la sensación de dulzura e incrementa el tiempo de almacenamiento de los alimentos en “buen estado” (vida de anaquel). Si bien el consumo excesivo de sacarosa es malo, el abuso en la ingesta de fructosa es peor, ya que posee una conformación química de cadena abierta y es, por lo tanto, mucho más reactiva que la primera. Además, la fructosa induce una disminución en la producción de insulina, por lo que se produce hiperglicemia, y también reduce la leptina, un factor que inhibe el apetito, por lo que no se induce la saciedad, por el contrario, el deseo de comer se incrementa. Por otro lado, diversos estudios en animales de experimentación y en humanos han demostrado que el consumo exagerado de fructosa produce estrés oxidativo, inflamación, elevación del ácido úrico y de los triglicéridos, incrementa la presión arterial sistólica y la resistencia a la insulina.

En el intestino, la fructosa aumenta la producción del ácido úrico, que es un ácido orgánico débil y que juega un papel importante en los sistemas cardiovascular y nervioso central, ya que es capaz de neutralizar diversos radicales libres. Sin embargo, el exceso de ácido úrico en el organismo, producido por el metabolismo de la fructosa en el intestino, puede actuar como una molécula similar a los derivados de patógenos que inducen una respuesta inflamatoria a través de receptores de membrana acoplados con sistemas moleculares de señalización proinflamatoria. Adicionalmente, la fructosa incrementa la permeabilidad intestinal, posibilitando que diversas moléculas proinflamatorias del intestino lleguen a otros órganos, como el hígado, disparando la inflamación. Además, en el intestino, la fructosa induce la lipogénesis (síntesis de lípidos a partir de azúcares), y la formación de especies reactivas de oxígeno (EROs) provocando alteraciones redox en las células. De manera notable, el exceso de fructosa altera la microbiota intestinal y provoca disbiosis. En conjunto, el ácido úrico, la inflamación, la disbiosis y las EROs en el intestino facilitan, a través de del sistema portal, alteraciones en el hígado que conducen al desarrollo de la EHNA, la activación de células profibrogénicas, como las células estelares hepáticas (CEHs), iniciando la fibrogénesis, el desarrollo de la cirrosis y finalmente el CHC.



Figura 2. Secuencia de eventos que van desde la formación de un hígado graso de origen no alcohólico hasta la muerte. El consumo excesivo de grasa y azúcares, especialmente de fructosa, y una vida sedentaria, conducen a la obesidad y la infiltración de diversos lípidos en el tejido hepático; con el tiempo y mediante otros factores como el estrés oxidativo, se produce inflamación y formación de tejido cicatricial, lo que conduce al padecimiento conocido como esteatohepatitis no alcohólica, que si no se atiende, deriva en cirrosis, cáncer hepatocelular y finalmente a la muerte del individuo. En contraparte, una dieta saludable y el ejercicio aeróbico pueden revertir el desarrollo de hígado graso y la esteatohepatitis no alcohólica en etapas tempranas, pero no en estadios avanzados.

En el hígado se metaboliza el 70 % de la fructosa ingerida y cuando se consume en exceso, gran parte de ésta se convierte en ácidos grasos y triglicéridos de manera mucho más eficiente que con la glucosa. Por ello se considera que el consumo excesivo de fructosa es el principal motor de la EHNA. Durante el metabolismo de la fructosa se producen varias alteraciones en el hígado, por ejemplo, elevadas concentraciones de EROs, depleción de ATP e incremento en las concentraciones de ADP, y de manera importante, se elevan las concentraciones de ácido úrico, el cual activa el sistema del factor nuclear- κ B (NF- κ B) que dispara la cascada de citocinas y factores

proinflamatorios. La inflamación resultante activa a las células especializadas en la producción de la matriz extracelular (MEC) lo que conduce primero a fibrosis, luego a cirrosis y finalmente se genera el CHC (Muriel *et al.*, 2021).

Las células de Kupffer son macrófagos residentes del hígado, cuya función es principalmente la eliminación de sustancias extrañas y la regulación de la respuesta inflamatoria. Estas células tienen unos receptores en su membrana plasmática llamados receptores tipo Toll (RTT) que cuando son activados disparan la respuesta inflamatoria del hígado por medio de citocinas. Como mencionamos, el consumo excesivo de fructosa produce disbiosis e incremento en la permeabilidad del epitelio intestinal, que conduce a que productos de bacterias Gram negativas lleguen al hígado, así como una excesiva producción de EROs. Los productos de las bacterias y las EROs son potentes activadores de los RTT en las células de Kupffer, lo que contribuye de manera significativa a la inflamación en la EHNA. Además, las células de Kupffer activadas producen grandes cantidades del factor transformante- β (TGF- β) que es el elemento profibrogénico más potente. El TGF- β induce la síntesis de la MEC por diversos medios; los más importantes son a través de la activación de las CEHs y mediante la vía de las Smads. De esta manera, la fructosa favorece la fibrosis, la cirrosis y el CHC. Nuevamente nos encontramos con el lado amargo del azúcar.

Las células de nuestro cuerpo están preparadas para contrarrestar los efectos de las EROs que se generan como productos secundarios del metabolismo normal o de xenobióticos, para lo cual cuentan con diversos sistemas. Uno de ellos es el factor nuclear E2, conocido como Nrf2, el cual regula la expresión de diversas moléculas y enzimas capaces de mantener un estado celular redox en equilibrio. Además de sus conocidas actividades antioxidantes y protectoras de tejidos, también ejerce un importante papel antiinflamatorio, antiesteatótico y antifibrótico. El consumo agudo o moderado de fructosa eleva la actividad del factor Nrf2. Por el contrario, el consumo crónico de elevadas cantidades de fructosa inhibe su expresión y consecuentemente se incrementa el estrés oxidativo, la inflamación y la fibrogénesis. Este es otro mecanismo por el cual se considera que la fructosa es el combustible más efectivo para el desarrollo de la EHNA, la cirrosis y el CHC.

¿Notan ya esa dulce amargura de los refrescos ricos en jarabe de alta fructosa y de los pasteles empaquetados?

Existen diversos sistemas celulares en el hígado encargados de regular la síntesis de lípidos en función de la ingesta de alimentos. Dentro de ellos destacan los factores de transcripción pertenecientes a la familia de la proteína de unión al elemento regulador del esteroil (SREBP1c) que en términos generales incrementa la síntesis de lípidos, y, principalmente, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) -coloquialmente denominadas grasas malas- y estimula la inflamación por medio del NF- κ B. El consumo excesivo de fructosa, por consiguiente, promueve la esteatosis y la inflamación, pasos iniciales y esenciales de la EHNA.

Por si fuera poco, existe evidencia acerca de la asociación entre el consumo de fructosa y el cáncer. La fructosa disminuye la oxidación de ácidos grasos y aumenta la glicólisis, eventos que pueden conducir a la disfunción mitocondrial, la formación de tumores y la metástasis. Además, la fructosa es una rica fuente de energía para las células transformadas y algunos estudios sugieren que estas células cancerosas utilizan fructosa para mantener un ritmo de crecimiento descontrolado de la población celular de un tumor. Como se mencionó, la fructosa induce la elevación de ácido úrico, y varios estudios clínicos han encontrado una correlación entre los niveles elevados de este compuesto y el cáncer. Adicionalmente, durante el metabolismo de la fructosa se producen EROs e

inflamación, los cuales también se han asociado con el desarrollo de diversos tipos de cáncer.

Conclusiones

El consumo de azúcares, principalmente de fructosa, se ha extendido en todo el mundo. En particular, en México, el consumo de refrescos es excesivo, la obesidad es tan apabullante que la vemos ya como algo normal; pero no lo es, nos está matando. Hemos acostumbrado a nuestro paladar a sabores muy fuertes, cargados de sal, de grasas, y extremadamente dulces y creemos no poder disfrutar de los sabores de los alimentos al natural. Además, el ir y venir de las grandes ciudades dificulta el disponer de alimentos saludables, así como espacios en donde podamos ejercitarnos. El resultado es la obesidad, la diabetes, la EHNA, y el cáncer. La solución es mejorar nuestro entorno y estilo de vida. Suena muy difícil, pero el dulce sabor de la fructosa tiene un precio muy amargo.

Referencia

Muriel P., López-Sánchez, P., Ramos-Tovar E. (2021). Fructose and the Liver. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 6969. DOI: 10.3390/ijms22136969.

This entry was posted on Tuesday, January 11th, 2022 at 11:27 am and is filed under [Ciencias Naturales y de la Salud](#), [Zona Abierta](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.