



Artículo de revisión

Efectos benéficos y deletéreos del consumo de fructosa

Elizabeth Pérez Cruz,* Aurora Elizabeth Serralde Zúñiga,* Guillermo Meléndez Mier*

* Servicio de Nutriología Clínica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ).

Correspondencia:

Dra. Elizabeth Pérez Cruz.
INCMNSZ. Vasco de Quiroga Núm. 15.
Delegación Tlalpan, México D.F.
14000. Tel. 54870900 ext. 2231, 2234.
E-mail: pece_liz@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 24-Enero-2007

Fecha de aceptación: 24-Julio-2007

Resumen

La alimentación es un elemento clave del estilo de vida y medio ambiente que influye en la salud y que puede ser controlada. Hoy en día, la obesidad y la diabetes mellitus se han convertido en un problema de salud pública, con una prevalencia que incrementa de forma alarmante. Varias son las explicaciones que se han dado para entender este fenómeno, una de ellas es la asociación con el consumo de fructosa. Pero si este azúcar ha estado presente como parte de nuestra alimentación desde tiempos inmemorables, cabe entonces reflexionar: ¿Cuáles son los factores que han intervenido para que su consumo sea nocivo? Al revisar la evidencia podemos concluir que las alteraciones metabólicas que produce la fructosa no son exclusivos de este azúcar y los efectos que tiene sobre la salud o enfermedad dependen directamente del uso que el ser humano le pueda dar.

Palabras clave: Fructosa, sacarosa, metabolismo, hiperlipidemia, resistencia a la insulina, obesidad, hiperuricemia.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(2): 67-74.

Abstract

The feedings is a cornerstone element of the environment and human's lifestyle. It can be manipulated to reach health benefits in general population. Nowadays, the obesity and diabetes mellitus have become a problem of public health, with prevalence that it increasing of alarming form. Several are the explanations that have occurred to understand this phenomenon; one of them is the association with the consumption of fructose. But this sugar has been present like part of our feeding from unmemorable times, is possible then to ask: Which are the factors that have been taking part so that their consumption is injurious? This paper describes recent findings about fructose in animal and human mode and we can conclude that the metabolic alterations that are produced by fructose are not exclusive if this sugar and that the effects on health and disease doesn't rely directly to the human's use of fructose.

Key words: Fructose, sucrose, metabolism, hyperlipidemia, insulin resistance, obesity, hyperuricemia.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(2): 67-74.

INTRODUCCIÓN

En el ser humano, la presencia de salud o enfermedad dependen de la relación entre factores genéticos y medio ambiente. Aunque son muchos los factores que integran el medio ambiente y que se encuentran en continuo cambio, uno de los más importantes es la dieta, la cual nos proporciona una gran cantidad de nutrimentos que tienen

repercusiones tanto en la estructura como en el metabolismo celular.

En los últimos años se ha observado un incremento en la prevalencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2, convirtiéndose en un problema de salud pública mundial y que, a pesar del conocimiento médico creciente para la prevención y tratamiento, el aspecto relacionado a la nutrición parece continuar lleno de incógnitas.

En general, un alto consumo calórico en forma de hidratos de carbono refinados correlaciona positivamente con un incremento en el riesgo de resistencia a la insulina. Estudios recientes sugieren que la dieta específicamente alta en fructosa ha contribuido a la presencia de alteraciones metabólicas que resultan en ganancia de peso, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia y hiperuricemia.

En esta revisión exponemos los cambios en el consumo, las características y mecanismos fisiológicos, bioquímicos y moleculares por los cuales la fructosa puede contribuir a estas alteraciones metabólicas, sin olvidar que los efectos benéficos o deletéreos dependen del uso que les dé el ser humano.

COMPOSICIÓN Y PROPIEDADES

La fructosa es un azúcar simple con fórmula química $C_6H_{12}O_6$, similar a la de la glucosa; ambas se reducen fácilmente a sorbitol tanto *in vitro* como *in vivo*; la fructosa difiere por la presencia de un grupo ceto unido al carbono 2 de la molécula, en tanto la glucosa presenta un grupo aldehído en el carbono 1.^{1,2} Los productos principales de su metabolismo en la vía glucolítica son: glucosa, glucógeno, lactato y piruvato; otros en menor cantidad son oxidados a bióxido de carbono, cuerpos cetónicos o convertidos a triacilglicerol.^{3,4}

Al igual que la sacarosa, se encuentra en el grupo de edulcorantes nutritivos reconocidos por la FDA (Food and Drug Administration). Estos edulcorantes tienen propiedades funcionales de acuerdo a sus características físicas (cristalización, viscosidad), microbiales (preservación, fermentación) y químicas (caramelización, antioxidante).⁵ Ambos azúcares proveen de 4 kcal/g; sin embargo, una de las características principales es su poder edulcorante de 173, en tanto para la glucosa es de 74 y de 100 para la sacarosa, además de que presenta sinergia con otros edulcorantes.^{5,7}

Entre sus principales fuentes naturales se encuentran las frutas y la miel que incluso puede contener hasta 50% de este azúcar y entre los alimentos industrializados se encuentran las bebidas carbonatadas, cereales, hamburguesas, salsa de tomate, mole, mermeladas, jugos y frutas en almíbar.^{7,8}

MANUFACTURA Y APLICACIONES

Antes de los avances tecnológicos era económicamente poco factible su producción, y no es hasta 1967 cuando se comienzan a introducir diversos productos derivados de la sacarosa de las remolachas, almidón de arroz, trigo, tapioca, papa y principalmente del maíz, que se añaden a los alimentos y bebidas como jarabe de miel de alta fructosa (Jarabe de Maíz de Alta fructuosa) al 42%, 55% o en forma cristalina.^{7,8}

La mejor opción ha sido el jarabe que contiene 55% debido a su estabilidad y costo, aunque hay un pequeño mercado para el que contiene 80-95%. La producción de JMAF requiere de los siguientes pasos: 1) moler el maíz mojado para extraer el almidón, 2) sacarificación y licuefacción para hidrolizar el almidón del polímero a monómero de dextrosa, 3) isomerización para convertir la dextrosa a fructosa y 4) fraccionamiento para enriquecer su concentración en la isomerización del producto.⁹

En la actualidad, la fructosa ha reemplazado a la sacarosa en muchos alimentos y bebidas por su poder edulcorante, bajo costo, propiedades funcionales y estabilidad del producto.

IMPORTANCIA DEL CONSUMO DE FRUCTOSA

Aunque por miles de años los humanos han consumido fructosa, la mayoría en frutas secas con un consumo promedio de 16 a 20 g/d, éste se ha incrementado drásticamente en los últimos años. En 1976 se hizo la recomendación del uso de fructosa en el tratamiento y control del paciente con diabetes mellitus ya que ofrecía una producción limitada de insulina y menor respuesta glucémica.¹⁰ En fechas recientes, las investigaciones se han enfocado a la exposición a grandes cantidades de fructosa que estimulan la lipogénesis y acumulación de triglicéridos, lo cual contribuye a reducir la sensibilidad a la insulina y la resistencia hepática con intolerancia a la glucosa.^{10,11}

El cambio en el consumo de fructosa ha incrementado de forma alarmante, sobre todo con la occidentalización de la dieta y el uso de productos que contienen jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF) que actualmente comprenden más del 10% de la ingesta energética total y más del 20% del total proporcionado por los hidratos de carbono, lo que representa un incremento de > 2,100% con respecto a inicios del Siglo XX.^{3,5,8,11}

En 1992, el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA por sus siglas en inglés) recomendó para una dieta de 2,000 kcal incluir 40 g en forma de azúcar, cantidad contenida en 360 mL de bebidas endulzadas con JMAF. En Estados Unidos, 1 de cada 4 niños consumen cerca del 25% del total de ingesta energética en forma de edulcorantes.^{6,10,12}

EFFECTOS METABÓLICOS Y SU TRADUCCIÓN CLÍNICA

Para poder explicar los efectos causados por el consumo de fructosa es preciso mencionar algunos aspectos de su fisiología y bioquímica, así como de las diferencias más importantes con respecto a la glucosa.

En cuanto a la absorción gástrica, la glucosa se transporta a través del borde de cepillo por un sistema especí-

fico de acarreadores dependientes de Na⁺ a diferencia de la fructosa que se absorbe en el duodeno y yeyuno por medio de transportadores GLUT 5 y GLUT 2 no dependientes de Na⁺.^{6,9} Posteriormente en las células, la glucosa entra por un mecanismo de transporte GLUT 4 que es dependiente de insulina, en tanto la fructosa entra vía GLUT 5 sin requerir de insulina; este transportador característicamente está ausente en las células β pancreáticas y en el cerebro, lo cual limita su entrada en estos tejidos^{2,6,13} (Figura 1).

También existen diferencias en el vaciamiento gástrico; la fructosa vacía rápidamente el estómago de manera exponencial inmediatamente después de su ingesta, seguido por un retardo importante, contrario a la glucosa, que vacía de manera lineal.¹⁴

En humanos sanos la concentración sanguínea de fructosa durante el ayuno es de ≤ 1 mg/dL incrementando proporcionalmente hasta valores de 4.5 a 13 mg/dL con un consumo de 18 a 100 g de este azúcar, alcanzando su pico máximo a los 30-60 minutos.^{4,13} Las manifestaciones clínicas observadas en algunos sujetos por malabsorción después de ingerir 50 g en adultos o 2 g/k/d en niños son la presencia de diarrea, cólicos y flatulencia.^{5,9,12}

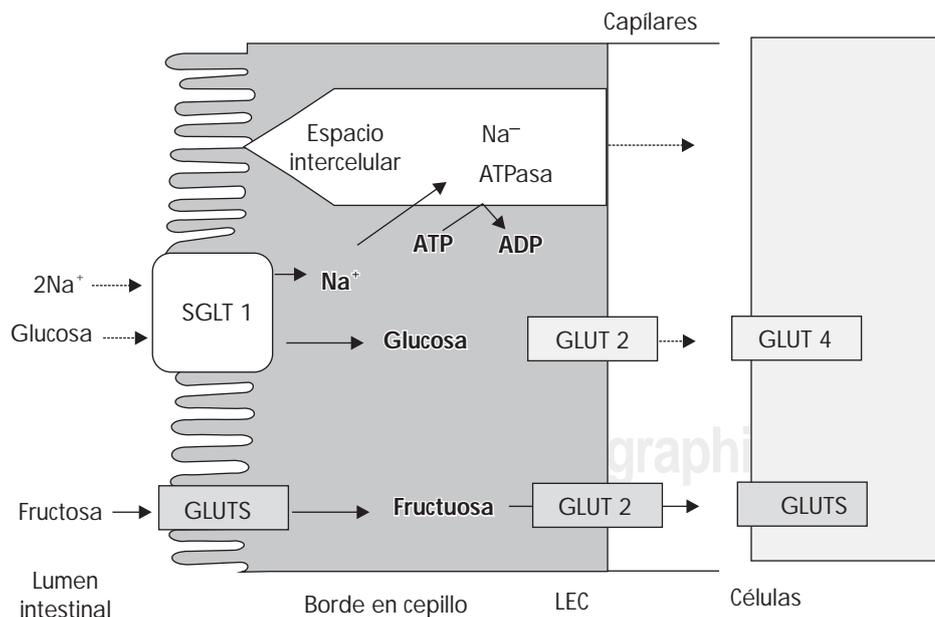
La absorción intestinal de este azúcar es heterogénea cuando se administra solo, pero incrementa cuando se ingiere simultáneamente con glucosa. Una vez que se absorbe, se transporta por el epitelio intestinal hacia el hígado a través de la vena porta, donde es fosforilada a fructosa-1-fosfato (F1P) por medio de la enzima fructocinasa. La F1P se fragmenta por la aldolasa β en gliceraldehído y dihidroxiacetona fosfato; finalmente estos productos convergen en la vía glucolítica. La importancia de

esta vía radica en que brinca el principal paso regulador de la glucólisis, es decir, la conversión de glucosa-6-fosfato (G6P) a fructosa 1, 6 bifosfato (F1,6B) controlada por la fosfofructocinasa, de tal forma que la fructosa puede entrar continuamente a la vía glucolítica y descontrolar la producción de glucosa, glucógeno, lactato y piruvato, proporcionando grupos glicerol y acil para formar moléculas de acilglicerol, ocasionando una sobreproducción de triglicéridos.^{4,10,15,16} En contraste, el metabolismo hepático de la glucosa se limita por la capacidad de almacenar glucosa como glucógeno y más importante aún, por la inhibición de la glucólisis regulada por la fosfofructocinasa³ (Figura 2).

Experimentos en humanos indican que en ayuno el 66% de la fructosa se convierte a glucosa, el 2% se libera como lactato y el 8% puede formar glucógeno. Por vía parenteral, menos de la mitad se metaboliza en el hígado, 20% se transporta hacia el riñón y una menor fracción se encuentra disponible en el tejido adiposo y musculoesquelético.⁴

a) HIPERLIPIDEMIA

Los efectos a corto y largo plazo sobre el metabolismo de los lípidos involucran cambios en la vía de oxidación de ácidos grasos, esterificación y lipogénesis. El alto flujo de fructosa al hígado conduce a un incremento significativo en la lipogénesis de novo y síntesis de triglicéridos. Los triglicéridos pueden empaquetarse con apo B y secretarse al plasma en forma de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las VLDL liberadas se almacenan en los adipocitos, músculo cardíaco y esquelético para ser utilizados como sustrato energético⁴ (Figura 3).



Diferencias en el transporte de glucosa y fructosa a través del epitelio intestinal y su entrada a las células.

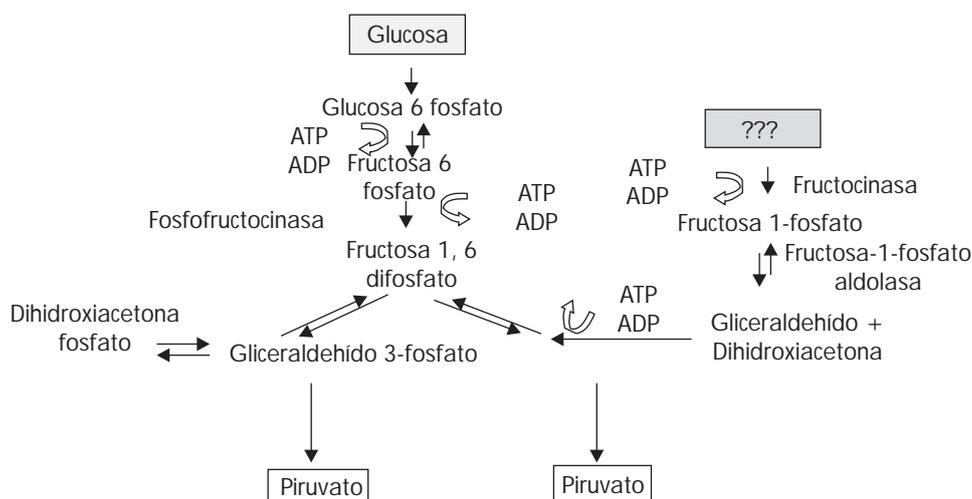
Figura 1. Mecanismos de transporte.

La fructosa puede ocasionar una disminución en los ácidos grasos no esterificados (NEFAs) por cambios mínimos en las concentraciones de insulina, indicando que cualquier reducción en la secreción de VLDL es debida a la menor disponibilidad de los NEFAs; sin embargo, los efectos directos de este azúcar a nivel hepático son únicos, pues la infusión incrementa la esterificación de NEFAs y secreción de VLDL, que al acumularse tanto en hígado como en musculoesquelético reducen la sensibilidad y median la resistencia a la insulina, sin olvidar que es capaz de proveer de carbonos para ambas porciones glicero y acil de los triglicéridos. En general, la producción

netamente de VLDL por el hígado es el resultado de un balance entre estos dos efectos opuestos.^{3,4,17}

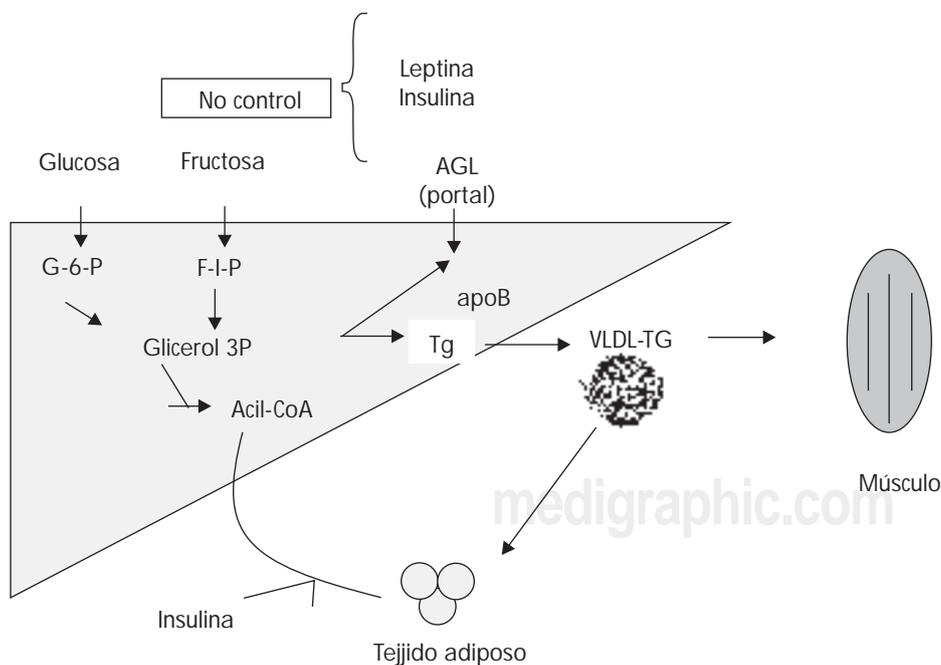
En estudios realizados en ratas se han observado niveles elevados de homocisteína hasta en un 72%, asociándose con un incremento en la secreción de VLDL a consecuencia de la ingesta crónica de fructosa.¹⁰

A nivel molecular la hiperlipidemia se explica debido a la conjunción de dos procesos que son independientes de la señalización de insulina y que responden rápidamente a los cambios metabólicos: 1) Menor oxidación de ácidos grasos. Los PPAR (Peroxisome proliferation activated receptor) son receptores nucleares de ácidos grasos implicados



Entrada de la fructosa en la parte distal de la glucólisis, posterior al sitio de regulación de la fosfofructocinasa.

Figura 2. Entrada de la fructosa en la glucólisis.



La fructosa provee de carbonos a los grupos glicero y acil para la formación de triglicéridos. La acumulación intramiocelular y hepática de lípidos reduce la sensibilidad a la insulina. No existe estimulación de la leptina ni de la insulina para regular la ingesta energética. G-6-P, glucosa 6-fosfato; F-1-P, fructosa 6-fosfato; AGL, ácidos grasos libres; Tg, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

Figura 3. Metabolismo hepático.

en las enfermedades metabólicas relacionadas a la obesidad tales como hiperlipidemia, resistencia a la insulina y enfermedad arterial coronaria. Los 3 subtipos de PPAR α , γ , β tienen distintos patrones de expresión, involucran componentes de diferentes lipoproteínas y regulan la homeostasis de lípidos basada en las necesidades de tejidos específicos. El PPAR α se expresa en el hígado, corazón, músculo y riñón donde regula el metabolismo de los triglicéridos, así como de la apolipoproteína A-I, sintetasa de acil-CoA y carnitina palmitoltransferasa I (CPT I). La expresión de PPAR α incrementa la oxidación de ácidos grasos y concomitantemente disminuye el transporte y uso de glucosa; sin embargo, en estudios realizados en ratas alimentadas con dietas enriquecidas de fructosa la expresión de PPAR α disminuye.^{10,18} 2) Mayor producción de enzimas lipogénicas. Existe un incremento de SREBP-1 (Sterol regulatory element binding protein-1), proteína que tiene como papel central la expresión genética de enzimas lipogénicas incluyendo la sintasa de ácidos grasos (FAS), acetil-CoA carboxilasa (ACC) y esterol-CoA desaturasa (SCO). También se ha observado que los agonistas de PPAR inducen aumento de la expresión hepática de proteínas desacopladoras (UCP), implicadas como mediadores de termogénesis, modificando la producción de trifosfato de adenosina (ATP), con repercusiones en la vía glucolítica y oxidación de ácidos grasos. Principalmente se induce la expresión de UCP-3 en musculoesquelético y tejido adiposo, aunque no a nivel hepático, sugiriendo que su expresión puede incrementarse bajo condiciones de mayor flujo de ácidos grasos y metabolismo.^{19,20,22}

b) DIABETES MELLITUS Y RESISTENCIA A LA INSULINA

La fructosa posee un índice glucémico (IG) bajo y aunque el rol del IG en el tratamiento de la diabetes es controversial, este azúcar ofrece la ventaja de una menor concentración de glucosa postprandial que la misma cantidad de otros hidratos de carbono comunes, pues se metaboliza de manera independiente de la insulina y puede inhibir la producción de cuerpos cetónicos.²² Una característica interesante de su metabolismo es que la F1P incrementa la actividad de la glucocinasa, promoviendo la captación hepática de glucosa, disminuyendo su producción y glucemia; por lo tanto, es posible que cantidades pequeñas o "catalíticas" puedan beneficiar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus.^{3,23,24} En humanos sanos se observa además una respuesta favorable de hormonas contrarreguladoras, normalizando la secreción de epinefrina.²

Entre sus desventajas está la tendencia a incrementar el urato, lactato y triglicéridos. Si la fructosa continúa entrando a la vía glucolítica distal después del paso regula-

do por la fosfofructocinasa, la producción de triacilglicerol hepático se facilita y la hace más lipogénica, efecto que en sujetos con hiperlipidemia o resistencia a la insulina puede exacerbarse.^{3,12} (Figura 3). El incremento de las concentraciones plasmáticas postprandiales de fructosa puede contribuir al desarrollo de diversas complicaciones relacionadas a la diabetes, entre las que destacan por su mayor asociación la retinopatía proliferativa y neuropatía.¹³ La producción de insulina, leptina y otras hormonas clave involucradas en la regulación a largo plazo de la homeostasis energética no se estimulan en parte debido a las bajas concentraciones de transportadores de fructosa GLUT5 en las células β pancreáticas.^{6,24} En sujetos sanos produce menores excursiones glucémicas y menor respuesta insulinogénica pero cuando se acompaña de glucosa esta respuesta es mayor y es mediada por el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), cuya liberación se estimula en el intestino delgado y por lo tanto en presencia de niveles elevados de glucosa.^{4,23}

La fructosa puede ser anticetogénica o cetogénica dependiendo de las circunstancias. *In vivo*, durante el ayuno una ingesta fisiológica es anticetogénica, debido a inhibición de la movilización de NEFAs en tejido adiposo, lo cual resulta en reducción del sustrato cetogénico principal por el hígado. Se convierte en cetogénica si se consumen cantidades suprafisiológicas; esto se demostró en animales donde la cetogénesis incrementa en relación directa a las concentraciones sanguíneas de fructosa, ya que satura las vías metabólicas con una sobreproducción de carbonos que conduce a una mayor cantidad de cuerpos cetónicos y lactato.⁴

El incremento en la circulación de NEFAs ocasionado por un alto consumo de fructosa puede reducir la sensibilidad a la insulina por incremento del contenido lipídico intramiocelular en el musculoesquelético.^{2,3} La acumulación de NEFAs, particularmente en el tejido adiposo visceral, ocasiona daño en el metabolismo de los hidratos de carbono a causa de una elevada concentración portal y al incremento en la producción hepática de glucosa, además de que se han reportado efectos deletéreos sobre la función de las células β .³

c) GANANCIA DE PESO

La regulación del balance energético se lleva a cabo mediante la señalización por diversos péptidos en el sistema nervioso central, entre los que destacan la insulina, leptina y posiblemente la grelina.

Durante el consumo de alimentos con glucosa las concentraciones plasmáticas de glucosa y de insulina incrementan progresivamente, al igual que las concentraciones de leptina, entre las 4 y 8 h. En contraste, al consumir fructosa la glucosa incrementa modestamente y no estimu-

la la secreción de insulina ni los niveles circulantes de leptina, de tal forma que la señal de "saciedad" que provee la glucosa al cerebro no puede efectuarse por la fructosa.^{3,24}

La insulina está involucrada en la regulación de la adiposidad al inhibir la ingesta calórica e incrementar el gasto energético. Esta hormona no entra al cerebro, pero es transportada a través de un proceso mediado por receptores saturables que funcionan como una vía de retroalimentación negativa. En diversos estudios realizados en ratones con genes modificados para los receptores de insulina se observa hiperfagia y obesidad como resultado de la falta de señalización en el SNC. La interacción con algunos neuropéptidos hipotalámicos incluyendo el neuropéptido Y (NPY) explican sus efectos directos sobre la reducción de la ingesta y de manera indirecta con la estimulación de la producción de leptina.³ En hombres sanos se ha observado que el consumo de 3 g/k/d de fructosa incrementa la ingesta calórica total en un 25% con el desarrollo de resistencia a la insulina en 6 días.¹³

La leptina se produce principalmente en el tejido adiposo y juega un papel importante en la regulación del balance energético al inhibir la ingesta e incrementar el gasto energético. Sus niveles circulantes disminuyen en respuesta a una dieta con alto contenido en fructosa, debido a que su producción por los adipocitos es regulada por el metabolismo de la glucosa y ésta a su vez por la insulina.²⁴

Respecto a la grelina, una hormona gástrica orexigénica que se libera a la circulación, ejerce su efecto en la regulación del comportamiento alimentario al estimular las neuronas NPY/AGRP (proteína relacionada con agouti) en el hipotálamo de manera opuesta a la leptina y desencadena el inicio de la ingesta. Durante el consumo de glucosa, sus concentraciones disminuyen entre 1-3 h; sin embargo, con la fructosa existe una supresión de menor intensidad.

Por lo tanto, su contribución a la ganancia de peso corporal se lleva a cabo al incrementar la ingesta energética como resultado de una secreción de insulina y leptina reducida, además de una menor supresión postprandial de grelina.^{2,3,8,24}

d) HIPERURICEMIA

La fructosa conduce a un incremento de purinas y generación de ácido úrico debido a depleción relativa de Pi y ATP. Para entender este mecanismo comenzamos por explicar el metabolismo de las purinas. La adenilato cinasa mantiene un equilibrio entre los nucleótidos de adenina del ATP, ADP (Difosfato de adenosina) y AMP (Monofosfato de adenosina). En la vía de degradación, el monofosfato de inopina se forma del AMP por acción de la AMP deaminasa, el fosfato es removido por la 5 nucleotidasa a inosina, fragmentándose esta última a ácido úrico vía hipoxantina y xantina. La formación de ácido úrico se da tanto por la dis-

minución de las concentraciones de ATP como de los nucleótidos de adenosina. Cuando la fructosa se fosforila a F1P se depleta el ATP durante la inhibición de la fosforilación oxidativa del ADP por escasez de Pi secuestrado en F1P. Aunado a esto, la triocinasa también utiliza ATP en la fosforilación de gliceraldehído a gliceraldehído 3-P. De tal forma que la depleción de Pi y ATP produce inhibición alostérica de las enzimas de degradación del AMP, lo que conduce a incrementar las concentraciones de inosina y favorecer la formación de ácido úrico con depleción de la poza de nucleótidos de adenina, estimulando la síntesis de nucleótidos de purina como una reacción de retroalimentación.^{4,25} En esta vía la producción inicial de ácido úrico está aumentada por síntesis de novo (Figura 4).

El ácido úrico inhibe la producción de óxido nítrico en las células endoteliales, causando disfunción endotelial, hipertensión glomerular y vasoconstricción renal.^{2,8} Los mecanismos implicados en la inducción de hipertensión arterial son la hiperuricemia, formación de aldehído y alteraciones en la reactividad vascular, además que en estudios realizados en ratas muestran un incremento en la expresión del receptor de angiotensina II tipo 1 en el tejido adiposo.⁴

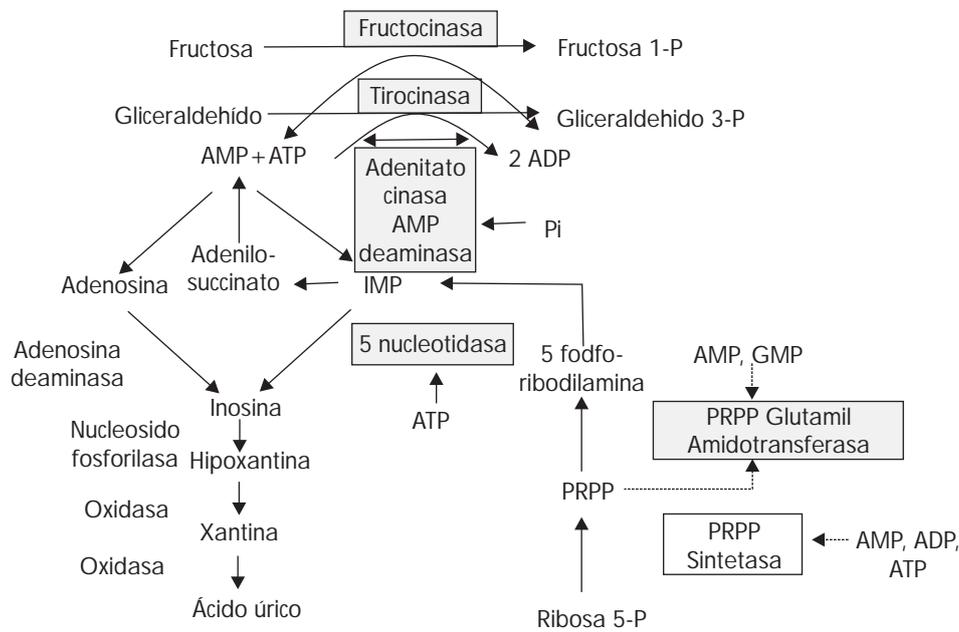
La fructosa produce un incremento rápido en las concentraciones de ácido úrico a los 30 a 60 minutos; este efecto es dosis dependiente y requiere que la infusión sea mayor de 0.5 g/k/h para ser detectable.⁴

e) ALTERACIONES EN EL METABOLISMO MINERAL

La homeostasis macromineral en humanos puede afectarse por dietas altas en fructosa al formar complejos solubles relativamente estables que incrementan su absorción, tal y como lo describieron Holbrook y cols²⁶ en el caso del magnesio. Otro elemento con el que se ha relacionado es el hierro ferroso y férrico; sin embargo su efecto con la absorción se desconoce.¹

En estudios realizados por Milne y cols²⁷ y Nguyen,²⁸ observaron un incremento en las pérdidas urinarias de calcio y fósforo. Aunque el incremento en la excreción de fósforo puede ser resultado de una absorción mayor, la pérdida por vía urinaria en estos casos fue mayor que su ingestión y absorción. Por lo tanto, una menor retención de calcio y mayor pérdida de fósforo en combinación con una dieta deficiente de magnesio puede tener un impacto adverso en la salud ósea a largo plazo.

Ante la presencia de deficiencia de cobre el efecto sobre la ganancia de peso puede acentuarse, al igual que algunos signos presentes a largo plazo de esta deficiencia como la falla en la hematopoyesis y la hipertrofia cardíaca. El consumo de fructosa en cantidades menores al 20% del total energético diario tiene pocos o nulos efectos en la biodisponibilidad del cobre.¹



Hiperuricemia. Existe un incremento de purinas y generación de ácido úrico vía hipoxantina y xantina debido a la escasez relativa de Pi y ATP y a la síntesis de novo. ATP; trifosfato de adenosina; ADP, difosfato de adenosina; AMP, monofosfato de adenosina; Pi fósforo orgánico; GMP, monofosfato de guanosina; PRPP 5-fosforibosil-1-fosfato.

Figura 4. Hiperuricemia.

Cuadro I. Efectos del uso de la fructosa.

Efectos benéficos	Efectos deletéreos
Mayor poder edulcorante	Menor supresión de grelina
Sinergia con otros edulcorantes	Menor señal de saciedad
Bajo costo	Menor sensibilidad a la insulina
Estabilidad del producto	Media la resistencia a la insulina
Índice glucémico bajo	Lipogénica
Menor respuesta glucémica	↑ Triglicéridos
Menor respuesta insulinogénica	↑ Uratos
Favorece la respuesta de hormonas contrarreguladoras	↑ Lactato
Anticetogénica	Cetogénica

En este cuadro se resumen los principales efectos benéficos y deletéreos relacionados con el consumo de la fructosa, debido a sus características físicas, químicas y metabólicas.

RECOMENDACIONES

Aunque para algunos edulcorantes no nutritivos se ha establecido una ingesta diaria aceptable, las investigaciones actuales no recomiendan un nivel específico para la fructosa y se aplican las recomendaciones generales basadas en el consumo máximo de energía en forma de azúcar añadida. La Organización Mundial de la Salud sugiere un consumo del 10% del total energético diario; algunos organismos como el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA por sus siglas en inglés) y la Asociación Americana de Dietética (ADA) a través de guías alimentarias han recomendado una ingesta de 6 a 10%.²⁹ En México, estas recomendaciones

han sido revisadas por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, respaldadas y avaladas por la Secretaría de Salud y la Academia Nacional de Medicina.

Para pacientes con DM las recomendaciones de la EASD (Asociación Europea para el estudio de la Diabetes) y la ADA (Asociación Americana de Diabetes) permiten un consumo limitado a menos del 10% de la ingesta energética. Y aunque en estos pacientes consumos altos como 60 g de fructosa no tienen efectos adversos en la respuesta glucémica, dado que hay un incremento en los niveles de triglicéridos y colesterol LDL, la adición de fructosa como un agente edulcorante no es recomendable para este tipo de pacientes.^{5,29}

El monitoreo de la ingesta de fructosa en relación a la salud debe incluir la intolerancia gastrointestinal y la hiperlipidemia en individuos en quienes presentan riesgo.

CONCLUSIONES

Los efectos indeseables en la salud relacionados con los hidratos de carbono son ocasionados por un exceso en su consumo. Muchos factores influyen para que esto ocurra, desde la cantidad consumida, su composición, efectos de procesamiento y su ingestión con otros componentes de la alimentación que pueden modificar sus características fisiológicas y bioquímicas (*Cuadro I*).

En esta revisión se han expuesto brevemente los mecanismos por los cuales el consumo de fructosa puede contribuir al desarrollo de todas las manifestaciones clásicas del síndrome metabólico. Es importante recalcar que la evidencia actual apoya que los efectos "deletéreos" son dosis dependientes, debidos a un consumo suprafisiológico y que además la mayoría no son exclusivos de este azúcar.

La fructosa no provee ventajas sobre la sacarosa, ni tampoco hay una razón para evitar el consumo natural de fructosa como ocurre en el consumo de frutas, manteniendo su ingestión siempre en el contexto de una dieta saludable.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Dell B. Fructose and mineral metabolism. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 771S-778S.
- Le KA, Tappy L. Metabolic effects of fructose. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 469-475.
- Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel P. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 911-22.
- Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 754S-765S.
- American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: Use of Nutritive and Nonnutritive Sweeteners. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 255-275.
- Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 537-543.
- Hanover LM, White JS. Manufacturing, composition, and applications of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 724S-732S.
- Nakagawa T, Tuttle KR, Johnson RJ. Hypothesis: fructose induced hyperuricemia as a casual mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; (2): 80-86.
- Riby JE, Fujisawa T, Kretschmer N. Fructose absorption. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 748S-753S.
- Heather B, Lisa F, Khosrow A. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism* 2005; 2: 5.
- Gross LS, Li L, Ford ES, Liu S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr* 2004; 70: 774-779.
- Truswell AS, Seach JM, Diet ON, Thorburn AW. Incomplete absorption of pure fructose in healthy subjects and the facilitating effect of glucose. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1424-1430.
- Gaby AR. Adverse effects of dietary fructose. *Alternative Medicine Review* 2005; 10: 294-305.
- Rodin J, Reed D, Jamner L. Metabolic effects of fructose and glucose: implications for food intake. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 683-689.
- Gergely P, Tóth B, Farkas I, Bot G. Effect of fructose 1-phosphate on the activation of liver glycogen synthase. *Biochem J* 1985; 232: 133-137.
- Zalitis J, Oliver IT. Inhibition of glucose phosphate isomerase by metabolic intermediates of fructose. *Biochem J* 1967; 102: 753-759.
- Fried SK, Rao SP. Sugars, hypertriglyceridemia, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 873S-880S.
- Lee CH, Olson P, Evans RM. Minireview: Lipid metabolism, metabolic disease, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology* 2003; 144: 2201-2207.
- Nagai Y, Nishio Y, Nakamura T et al. Amelioration of high fructose-induced metabolic derangements by activation of PPAR α . *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E1180-E1190.
- Kelly LJ, Vicario PP, Thompson M et al. Peroxisome proliferator-activated receptors γ and α mediate *in vivo* regulation of uncoupling protein (UCP-1, UCP-2, UCP-3) Gene expression. *Endocrinology* 1998; 139: 4920-4927.
- Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: Opening the X-Files. *Science* 2001; 294: 1866-1870.
- Swanson JE, Laine DC, Thomas W, Bantle J. Metabolic effects of dietary fructose in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 851-856.
- Reiser S, Powell AS, Yang CHY, Canary JJ. An insulinogenic effect of oral fructose in humans during postprandial hyperglycemia. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 580-587.
- Teff KL, Elliot SS, Tschöp M et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2963-2972.
- Nakagawa T, Hu H, Zharikov S et al. A causal role for uric acid in fructose induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F625-F631.
- Holbrook JT, Smith JC Jr, Reiser S. Dietary fructose or starch: effects on copper, zinc, iron, manganese, calcium, and magnesium balances in humans. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 1290-1294.
- Milne DB, Nielsen FH. The interaction between dietary fructose and magnesium adversely affects macromineral homeostasis in men. *J Am College Nutr* 2000; 19: 31-37.
- Nguyen NU, Dumoulin G, Henriot MT, Regnard J. Increase in urinary calcium and oxalate after fructose infusion. *Horm Metab Res* 1995; 27: 155-158.
- Jeffrey W, Nissenbaum, Sclafani A. Qualitative differences in polysaccharide and sugar tastes in the rat: A two-carbohydrate taste model. *Neuroscience & Biobehavioral Review* 1987; 11: 187-196.