

**CEU**

*Universidad  
San Pablo*

**Facultad de Farmacia**

# **La fructosa: ¿héroe o villano de nuestra salud y la de nuestra descendencia?**

---

**Carlos Bocos de Prada**

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular

Festividad de la Inmaculada Concepción

Diciembre 2024



**CEU**

| *Ediciones*

# **La fructosa: ¿héroe o villano de nuestra salud y la de nuestra descendencia?**

---

**Carlos Bocos de Prada**

**Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular**

Festividad de la Inmaculada Concepción

Diciembre de 2024

**Facultad de Farmacia**  
**Universidad CEU San Pablo**

## **La fructosa: ¿héroe o villano de nuestra salud y la de nuestra descendencia?**

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© Carlos Bocos de Prada, 2024

© de la edición, Fundación Universitaria San Pablo CEU, 2024

CEU Ediciones

Julián Romea 18, 28003 Madrid

Teléfono: 91 514 05 73

Correo electrónico: [ceuediciones@ceu.es](mailto:ceuediciones@ceu.es)

[www.ceuediciones.es](http://www.ceuediciones.es)

Maquetación: Andrea Nieto Alonso (CEU Ediciones)

Depósito legal: M-27038-2024

## Introducción

En las últimas décadas, las llamadas «enfermedades metabólicas» tales como la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes han llegado a alcanzar proporciones epidémicas en multitud de países. Diversos estudios han demostrado cómo cambios metabólicos que se producen durante el desarrollo pre- y postnatal del individuo modulan marcadamente el riesgo de padecer enfermedades metabólicas una vez se hace adulto. Este fenómeno se llama «programación fetal» y, de entre todos los factores causales, la nutrición durante la gestación constituye uno de los parámetros más influyentes.

Resulta llamativo que, aunque una buena prevención en la época perinatal podría evitar la aparición de muchas enfermedades metabólicas en la edad adulta, la investigación en medicina perinatal recibe mucha menos financiación que la de patologías que se dan en etapas posteriores de la vida. Recordemos que la etapa perinatal es la que tiene lugar desde la concepción del nuevo individuo hasta el nacimiento o primeras etapas de la vida.

La fructosa es el más dulce de todos los azúcares y se encuentra, de manera natural, en las frutas, la miel, la remolacha azucarera y la caña de azúcar. El azúcar de mesa o sacarosa se compone de porciones iguales de glucosa y fructosa. En los últimos años se ha visto un aumento en el consumo de azúcares añadidos, principalmente fructosa, en nuestra dieta, dado que son muy utilizados por la industria alimentaria como endulzantes. Sin embargo, la comunidad científica ha puesto de manifiesto que una ingesta elevada de fructosa contribuye al aumento de la incidencia de patologías graves como la obesidad, diabetes, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, del inglés, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) y enfermedades cardiovasculares. Estudios en animales de experimentación han demostrado que la fructosa, pero no la glucosa, induce resistencia a la leptina, lo que contribuye a la obesidad y características típicas del síndrome metabólico que favorecen el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y diabetes. Es más, numerosos estudios clínicos realizados en humanos también confirman el hecho de que la fructosa sea una de las causas del síndrome metabólico.

A pesar de todos estos antecedentes, el consumo de bebidas azucaradas o alimentos que contienen fructosa añadida **NO** está contraindicado durante la gestación ni durante la lactancia.

En esta conferencia voy a intentar demostrar cómo la fructosa, uno de los aditivos alimentarios más utilizados, y más en concreto su consumo durante la gestación, es una de las causas de la epidemia, o quizás debería decir pandemia, de dichas enfermedades metabólicas que se da en todo el mundo.

## Elevado consumo actual de azúcar: ¿una adicción?

El azúcar se ha vuelto omnipresente en la dieta occidental y, por ello, ha aumentado su consumo de unos 15 g/día a principios del siglo xx a 94 g/día a principios del siglo xxi. Por ejemplo, los cambios en el consumo de Coca-Cola durante el intervalo 1993-2006 se han correlacionado con los cambios en la prevalencia de la diabetes tanto en China como en Méjico. Además, en la mayoría de los países en vías de desarrollo, las bebidas azucaradas son más baratas que el agua, lo que ha fomentado el consumo de azúcar añadido en todo el mundo.

Se estima que sólo las bebidas azucaradas matan a casi 200.000 personas al año en todo el mundo. La reducción del consumo de azúcar evitaría la muerte prematura y mejoraría la calidad de vida de millones de personas en todo el mundo, lo que supondría un ahorro en gasto sanitario de miles de millones de dólares/euros a las economías mundiales.

La fructosa ya formaba parte de la dieta ancestral humana en cantidades limitadas, en forma de fructosa (monosacárido) o sacarosa (disacárido formado por la unión de fructosa y glucosa), a través del consumo de miel, frutas y verduras de temporada. Durante los últimos 15.000 años, el cambio en el comportamiento humano y los estilos de vida no nómadas alteraron la forma de vida de los humanos. Sin embargo, nuestro genoma apenas se ha modificado desde entonces. Entre las décadas de 1950 y 1960, se desarrollaron técnicas para producir el jarabe de maíz rico en fructosa (HFCS, del inglés, *High Fructose Corn Syrup*) al convertir el almidón de maíz en glucosa y, posteriormente, en fructosa, mediante un proceso enzimático. En la industria alimentaria se utilizan diferentes tipos

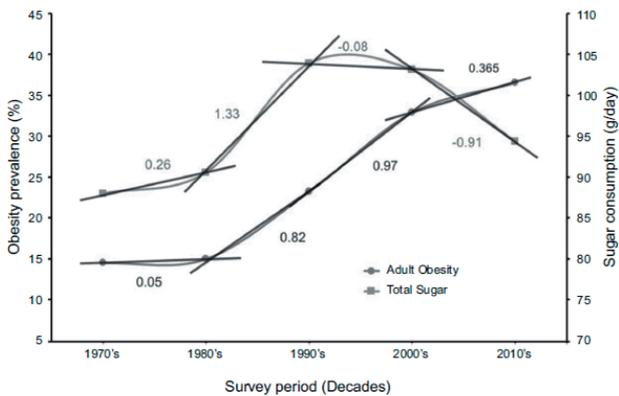
de HFCS que difieren en el contenido de fructosa y glucosa. Desde entonces, la industria alimentaria ha incorporado de forma masiva el HFCS porque presenta un elevado poder edulcorante y mejora la palatabilidad, la textura y la vida útil de los alimentos, es fácil de producir y tiene un bajo coste. Así, el aumento en el uso de jarabe de maíz rico en fructosa por la industria alimentaria ha provocado el aumento drástico del consumo de fructosa en la población.

La fructosa, en forma de HFCS, está presente en una gran variedad de alimentos procesados, como bollería industrial, salsas y, principalmente, en las bebidas azucaradas. Es importante recalcar que los alimentos a los cuales se les añade fructosa de forma artificial se caracterizan por ser pobres en otros nutrientes, llegando a ser considerados calorías vacías. Además, el consumo tan elevado de fructosa que actualmente tenemos en la dieta occidental no sería posible a través de la ingesta exclusiva de alimentos en los que ésta se encuentra presente de manera natural, los cuales contienen, además de fructosa, otros componentes altamente beneficiosos como la fibra, las vitaminas y los minerales.

Los países en desarrollo han mostrado un aumento en el uso de HFCS en los últimos años. Sin embargo, en los países desarrollados esta tendencia ha cambiado dado que el consumo de azúcares añadidos se ha estabilizado o incluso decrecido. No obstante, las cantidades actuales de fructosa añadida que se consumen en todo el mundo siguen siendo superiores a los niveles de ingesta diaria recomendados. Datos recientes han demostrado que la ingesta calórica promedio de fructosa en forma de azúcares añadidos está entre un 10 y un 20% para la población en general y en un muy preocupante 14% en mujeres embarazadas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que los azúcares simples de los alimentos procesados y las bebidas edulcoradas sean menos del 10% de la ingesta calórica diaria total.

Aunque el porcentaje de obesidad infantil y en adultos ha seguido aumentando durante las últimas décadas, este aumento se ha ido ralentizando en los últimos años. Al estudiar la evolución del consumo de azúcares y la prevalencia de obesidad en Estados Unidos desde 1970 podemos destacar dos conclusiones claras que sugieren un fuerte vínculo entre el consumo de azúcar y la epidemia de obesidad en Estados Unidos, como reflejo de muchos otros países (*Figura 1*). En primer lugar, observamos cómo el drástico aumento del consumo de azúcar desde la década de 1970 hasta la década de 1990 fue seguido en paralelo por el posterior crecimiento exponencial en la prevalencia de la obesidad desde finales de la década

de 1970 hasta la década de 2000. Además, resulta llamativo ver cómo la caída en el consumo de azúcar que se produce desde la década de 1990 a la década de 2010 precede a una desaceleración del aumento anual en la prevalencia de la obesidad en la década de 2000. Sorprendentemente, la obesidad infantil mostró una tendencia similar. En segundo lugar, esta tendencia observada muestra que, con el tiempo, la prevalencia de obesidad puede cambiar en respuesta a los cambios en el consumo de azúcar per cápita, lo que indica una clara correlación positiva entre el consumo de azúcar y la prevalencia de obesidad.



**Figura 1:** Consumo total de azúcar por década en g/día en comparación con la prevalencia de obesidad por década en porcentaje para adultos. De Faruque *et al* (2019).

Es interesante destacar que diversos autores proponen que los alimentos ultraprocesados son adictivos debido al azúcar que se les añade y que la industria alimentaria añade precisamente azúcar por ese motivo, dadas sus propiedades adictivas. De hecho, el azúcar añadido es un aditivo alimentario que se encuentra en infinidad de alimentos. Además, como veremos más adelante, la fructosa añadida a estos alimentos puede llegar a ser tóxica para el hígado, lo que conlleva la aparición de enfermedades metabólicas. Así pues, según estos autores, el azúcar añadido y los alimentos ultraprocesados que lo contienen cumplen con todos los criterios que han establecido las agencias de salud pública para estimar que una sustancia debería ser regulada, esto es: Abuso (¿por qué no puedes parar?); Toxicidad (¿por qué te enferma?); Ubicuidad (¿por qué no puedes escapar de

ella?); y Externalidad o cómo afecta a otros (¿por qué tu consumo me perjudica?). Sin embargo, la industria alimentaria sigue argumentando que el origen del problema está en la cantidad, y no en la calidad de los alimentos. La cantidad es determinada por el usuario, una cuestión de responsabilidad personal; mientras que la calidad la determinan los fabricantes, siendo por tanto un problema de salud pública. Pero ¿y si la calidad del alimento altera la cantidad que se consume?

De las sustancias hedónicas que se encuentran en los alimentos como la sal y la grasa, sólo el alcohol, la cafeína y el azúcar se consideran adictivos. En el azúcar que se agrega a los alimentos en forma de HFCS, los porcentajes de glucosa y fructosa no siempre están tan claros como debería. Así, por ejemplo, en un análisis de los refrescos comprados en tiendas en Los Ángeles reveló un contenido de fructosa de hasta el 65%, cuando lo habitual es que sea de entre un 40 y un 55%. Esta diferencia tiene implicaciones relevantes y graves para la salud ya que la fructosa genera una mayor respuesta de recompensa que la glucosa y, por ello, mayor poder adictivo.

En la antigüedad, el azúcar era una especia. Durante la Revolución Industrial fue un condimento. Ahora se produce de forma industrial como jarabe de maíz rico en fructosa y se añade a los alimentos en cantidades elevadas constituyendo parte de lo que denominamos azúcares añadidos. Este proceso ha hecho que el azúcar pase de ser «alimento» a ser «una sustancia añadida». Así, la fructosa puede estar presente en dosis bajas en la naturaleza y no ejercer efectos tóxicos, pero cuando se purifica y se agrega a los alimentos, se vuelve adictiva. De hecho, diversos estudios han descrito que activa los sistemas de recompensa de forma similar al alcohol y las drogas de abuso.

## Metabolismo de la fructosa en comparación con otros azúcares

A pesar de poseer el mismo contenido calórico y una estructura química muy similar, dado que son isómeros estructurales, la fructosa y la glucosa se metabolizan de manera diferente en el organismo. La glucosa es la energía de la vida. La glucosa es tan importante que, si no la consumes, tu hígado la produce a partir de otros compuestos. Por el contrario, la fructosa, aunque también es una fuente

de energía, no se considera necesaria para la vida dado que no hay reacciones bioquímicas que requieran la fructosa de la dieta. A diferencia de la glucosa que se metaboliza a través de una ruta denominada glucólisis, la fructosa viaja al hígado y experimenta una forma diferente de metabolismo denominada fructólisis, en la cual se le añade un grupo fosfato en una reacción catalizada por la enzima fructoquinasa (también llamada cetohecoquinasa). Posteriormente, se escinde dando lugar a dos compuestos de 3 carbonos que ingresan en la glucólisis, saltándose los principales puntos de regulación de esta ruta. Además, es de reseñar que la fructosa, a diferencia de la glucosa, no desencadena la liberación de insulina, ya que no requiere de ella para ser internalizada en las células. Por lo cual, su capacidad para elevar la insulina en sangre es muy inferior a la de la glucosa, lo cual *a priori* suena muy positivo. Y, de hecho, es uno de los motivos que popularizó su uso como endulzante para diabéticos. Sin embargo, el metabolismo de la fructosa a través de la fructólisis tiene consecuencias negativas:

Por lo general, el proceso de catabolismo y utilización de los componentes principales de los alimentos genera energía. Sin embargo, este no parece ser el caso de la fructosa. El metabolismo de la fructosa utiliza el ATP muy rápidamente, lo que hace que los niveles de ATP caigan bruscamente y tienda a reducirse la energía disponible (Figura 2).

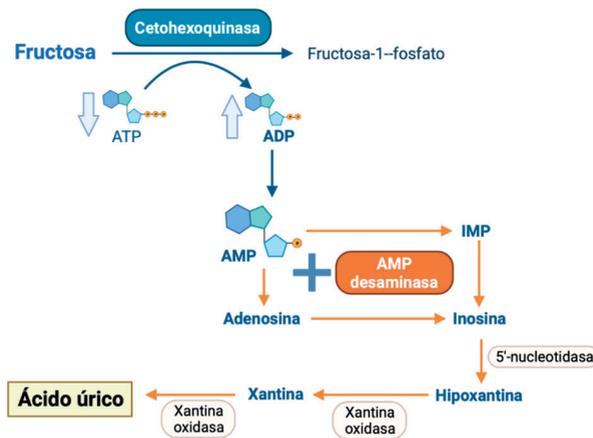


Figura 2: Diagrama que muestra cómo se metaboliza la fructosa en el hígado. Adaptada del libro *Nature wants us to be fat* de Richard. J. Johnson. Realizada con Biorender.

Esta rápida utilización del ATP conduce a una producción elevada de ácido úrico. El ácido úrico provoca una alteración en la función de las mitocondrias, lo que reduce aún más la producción de energía. Además, el ácido úrico directa e indirectamente estimula la producción de grasa y su almacenamiento, al tiempo que bloquea, por el contrario, su utilización.

La fructosa, además, favorece la formación de lípidos. Por eso se dice que tiene efectos claramente lipogénicos, ya que al incorporarse a la glucólisis en una etapa posterior a los principales puntos de regulación de la ruta, toda la fructosa ingerida supone una fuente incontrolada de acetil-CoA, el principal precursor de la síntesis de grasa hepática. Esa grasa se exportará como triglicéridos (que, en exceso, contribuyen a la enfermedad cardiovascular); o si se sobrepasa la capacidad del hígado para exportar lípidos, habrá deposición de lípidos intrahepáticos, lo que se denomina esteatosis hepática. Estas alteraciones generan resistencia a la insulina, que es una característica común de muchas enfermedades metabólicas, entre ellas la diabetes.

La fructosa también induce una alteración en la regulación del apetito, ya que genera resistencia a la leptina. Esta hormona es generada por el tejido adiposo y le indica al cerebro cuándo estamos llenos después de comer. Al producirse resistencia a la leptina, esta hormona deja de funcionar correctamente y no se produce la sensación de saciedad, favoreciendo así una mayor ingesta y un desequilibrio calórico.

## Efectos adversos de la fructosa y enfermedades metabólicas

El síndrome metabólico es una patología compleja que se diagnostica cuando se presentan tres o más de los siguientes trastornos de manera concomitante: resistencia a la insulina, exceso de grasa abdominal (obesidad), dislipemia (niveles anormales de colesterol o triglicéridos), estrés oxidativo, esteatosis (hígado graso no alcohólico, NAFLD), disfunción endotelial, inflamación e hipertensión arterial. Se ha demostrado, además, que la presencia de síndrome metabólico incrementa significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares y la

diabetes tipo 2. Las causas de este síndrome se relacionan con el fácil acceso que existe en los países desarrollados o en vías de desarrollo a un exceso de calorías, azúcar, grasas y sal, así como a un estilo de vida sedentario. Sin embargo, buscando los responsables de todas estas enfermedades metabólicas, se ha puesto en el punto de mira a las grasas saturadas y la sal, pero no al azúcar, componente habitual de los alimentos procesados (tales como la bollería industrial, las salsas, los alimentos precocinados y, sobre todo, las bebidas azucaradas). Hay países donde es incluso más accesible un refresco de cola que el agua potable. Es más, el hecho de que los alimentos ultraprocesados sean generalmente más baratos que los alimentos frescos, hace que su consumo sea mayor entre los grupos socioeconómicos más bajos. Tanto es así que, actualmente, existen en el mundo un 30% más de personas obesas que desnutridas, de tal manera que el sobrepeso y la obesidad crean ya tantos problemas sanitarios como el hambre. De hecho, esta situación se ha agravado tanto que se ha llegado a afirmar que «Llevamos años bebiendo enfermedades a tragos». Como comenta el experto endocrinólogo Dr. Robert Lustig: «El consumo per cápita de fructosa ha aumentado 100 veces en el último siglo y, por ello, estudios epidemiológicos sugieren que el consumo excesivo de fructosa y, especialmente el consumo de bebidas azucaradas se asocia con hiperlipemia, NAFLD, obesidad y diabetes». Además, algunos de estos trastornos son silentes. Por ejemplo, se están alcanzando unas cifras alarmantes de hígado graso que, en sus estadios más avanzados, produce fibrosis, cirrosis y, en algunos casos, carcinoma hepatocelular. En consecuencia, ha pasado a ser la causa más común de enfermedad crónica del hígado, estando íntimamente relacionada con las epidemias de obesidad y diabetes tipo 2. Uno de los hechos más preocupantes es el creciente diagnóstico de hígado graso en población cada vez más joven. Los estudios realizados muestran una asociación dosis-respuesta entre el consumo de refrescos azucarados y la aparición de NAFLD. Además, en un ensayo clínico a corto plazo en adolescentes varones de 11 a 16 años se observó que una dieta baja en azúcares libres en comparación con la dieta habitual mostraba los beneficios de la restricción de azúcar o fructosa sobre la aparición de la grasa hepática.

Así se ha acuñado el término «enfermedades relacionadas con la comida procesada» para referirse a enfermedades donde la dieta es un factor causal clave en el desarrollo de las enfermedades metabólicas. De hecho, se estima que el 75% de los productos que existen en las tiendas de comestibles contienen azúcares añadidos. Es más, en Estados Unidos, por ejemplo, se considera que tan sólo el 12% de la población es metabólicamente sana.

Un hecho palpable de toda esta relación de la nutrición y las enfermedades metabólicas es que dietas con un patrón similar a la dieta mediterránea se han asociado con un menor riesgo de hígado graso. Este es el caso de la dieta japonesa que se basa principalmente en pescado con verduras, frutas, cereales y legumbres, café y té; o la dieta tradicional china que es casi vegetariana centrada en verduras, arroz, fideos y una cantidad moderada de pescado, aves de corral y tofu.

## La fructosa en la evolución

En la Naturaleza, lo más importante para sobrevivir es tener suficiente comida y agua, y la mejor manera de hacerlo es tenerlas disponibles y almacenadas en el propio cuerpo.

Curiosamente, hay un mecanismo común por el que muchos animales sobreviven y en el que está involucrada la fructólisis. Esta ruta activa a su vez procesos que estimulan la supervivencia a través de hormonas específicas (como la vasopresina) y productos del metabolismo (como el ácido úrico).

Así, a diferencia de otros nutrientes, el metabolismo de la fructosa da lugar a una señal de alarma intracelular que hace que el organismo entre en un «modo de seguridad» para garantizar el almacenamiento de nutrientes de reserva. Por un lado, se promueve el aumento en la síntesis de lípidos a través de un proceso llamado lipogénesis y la disminución de la degradación de estos compuestos, lo que conlleva a la acumulación lipídica en el hígado que denominamos hígado graso. Este aumento de la grasa hepática junto con una mayor producción de glucógeno, que también es mediado por el metabolismo de la fructosa, conlleva una situación de almacenamiento de energía, en lugar de su uso como combustible energético. La idea es que esta grasa y glucógeno almacenados se utilicen como fuentes de energía (ATP) cuando haya escasez de alimentos. Pero también son una fuente importante de agua en entornos donde hay menos agua disponible (por ejemplo, en invierno que está congelada). La degradación de las grasas almacenadas libera unos 1,1 g de agua por cada g de grasa, mientras que para el glucógeno la proporción es de aproximadamente 3-4 g de agua por g de glucógeno.

Todas estas adaptaciones resultaron beneficiosas en el pasado ya que, haciendo a los humanos más sensibles a los efectos de la fructosa, podían sobrevivir mejor durante los tiempos más fríos. Cuando aparecía la fruta madura y la miel era una señal de que el invierno se estaba aproximando. De esta manera, la fruta y la miel que comían nuestros antepasados podían convertirse en grasa y almacenarse, lo que les permitiría sobrevivir a los duros inviernos cuando la comida escaseaba. El problema es que los humanos hemos mantenido esas adaptaciones genómicas las cuales, hoy en día, en esta época de sobreabundancia y consumo de grandes cantidades de fructosa, no nos son ya útiles como reserva de energía, sino que favorecen la aparición de obesidad y enfermedades metabólicas.

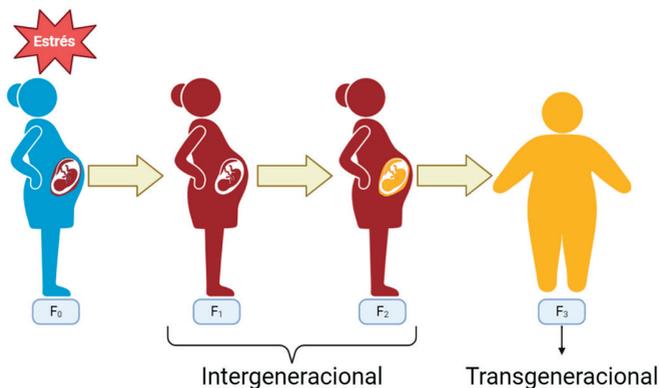
Un ejemplo claro lo tenemos en los atletas y el consumo de fructosa. Las personas que hacen ejercicio están más protegidas contra los efectos negativos de la fructosa en la salud. De hecho, la fructosa ayuda a los atletas a recuperarse después del ejercicio. Los atletas que practican deportes como maratón, triatlón o ciclismo, pueden tener varias sesiones de entrenamiento cada día. El principal factor que limita a estos atletas son sus reservas corporales de carbohidratos en forma de glucógeno. El glucógeno de los músculos es vital para realizar ejercicio intenso, ya que genera rápidamente glucosa que se utiliza como fuente de energía. El glucógeno del hígado sirve para proporcionar glucosa y así poder reponer los niveles de azúcar en los tejidos cuando éstos lo requieran. Mientras que la mayoría de la glucosa de la dieta se dirige a nuestros músculos, la fructosa es captada por el hígado. El hígado la convierte en carbohidratos simples (glucosa o lactato) o complejos (glucógeno) o en grasas, que pueden ser utilizados como fuente de energía. Por lo tanto, aunque la fructosa puede tener sus desventajas y constituye un problema grave para las personas inactivas o sedentarias con malos hábitos alimenticios, ejerce un papel beneficioso en el caso de los atletas. Así, la fructosa resultó útil para nuestros antepasados, ya que llevaban una vida activa y realizaban ejercicio, y les sirvió, además, para que ante una señal de alarma poder huir rápidamente.

## Consumo materno de fructosa y programación fetal

Los cambios que tienen lugar durante el período que va desde que un óvulo es fecundado hasta convertirse en un animal joven funcional, ya sea en el entorno de la madre durante el embarazo o del neonato, pueden afectar la salud de un

animal durante el resto de su vida. Este proceso de programación del desarrollo se estudia en el campo conocido como orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD, del inglés, *Developmental Origins of Health and Disease*). Cada vez existen más estudios dedicados a evaluar las consecuencias de la exposición a un entorno adverso (por ejemplo, obesidad materna, desnutrición o sobrenutrición o estrés) durante los primeros años de vida en la salud de la descendencia.

Un hecho a tener en cuenta es que los gametos se desarrollan mientras el individuo está en el útero y, por lo tanto, están expuestos al mismo entorno intrauterino que el progenitor. Así, la primera generación (también llamada F1) o la segunda generación (F2) de la descendencia pueden experimentar una programación intergeneracional condicionada por el entorno materno. Mientras, cualquier cambio en la generación F3 indicaría una transmisión transgeneracional de los efectos programados, ya que esta generación sería la primera que, sin haber estado expuesta de manera directa o indirecta al agente estresor, presente efectos debidos al mismo (*Figura 3*).



**Figura 3:** Distinción entre estudios transgeneracionales e intergeneracionales. Los gametos que darán lugar al individuo F2 están expuestos en el ambiente del útero de las abuelas F0. Adaptado de Dearden and Ozanne (2023). Realizada con Biorender.

Un hecho interesante es la respuesta adaptativa predictiva (PAR, del inglés *Predictive Adaptive Response*), que se basa en el desajuste de los factores ambientales (particularmente nutricionales) antes y después del nacimiento. Se cree que la

PAR representa estrategias para maximizar las posibilidades de supervivencia posnatal basadas en la «expectativa» o «anticipación» de un entorno adulto particular. De acuerdo con la hipótesis de la PAR, cuando no se corresponden los ambientes perinatal y adulto (por ejemplo, mala nutrición materna, enfermedad placentaria o estrés materno seguido de una sobreabundancia nutricional en la progeñe) aumenta el riesgo de enfermedad en la edad adulta.

Los estudios sobre los orígenes del desarrollo de la enfermedad en el adulto (DOHaD) se basan en que la expresión de los genes en la descendencia se altera por cambios epigenéticos que modifican la estructura del ADN, pero sin alterar su secuencia. Entre estos cambios epigenéticos podemos destacar la metilación del ADN, la modificación de histonas o la remodelación de la cromatina. Estos procesos tienen lugar a través de lo que se denomina «programación fetal». Si bien los estudios iniciales del DOHaD se centraron en el efecto de la desnutrición y el posterior bajo peso al nacer, ahora existe un interés en la sobrenutrición materna dada la prevalencia actual de obesidad antes del embarazo. El impacto de la obesidad materna y/o de la exposición materna a dietas ricas en grasas ha sido ampliamente estudiado y se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas en la descendencia. Un componente habitual de las dietas obesogénicas es la fructosa. Sin embargo, aún se conoce poco del impacto que puede tener la exposición materna a la fructosa sobre los efectos de la programación fetal en el desarrollo de la descendencia. Es más, gran parte de lo que se sabe sobre el consumo materno de fructosa se ha realizado principalmente con modelos animales experimentales.

Por ejemplo, en roedores, el consumo elevado de fructosa durante la gestación resultó en intolerancia a la glucosa y acumulación de lípidos hepáticos en la madre, reducción en la vascularización placentaria, e incluso un posible efecto directo de la fructosa en el feto, ya que la fructosa se transporta a través de la placenta. De hecho, se ha descrito una disminución en el peso fetal y en la relación feto/placenta que se asocia con un aumento de los niveles de ácido úrico placentario.

Me gustaría destacar un trabajo científico realizado con ratones a los que les administró fructosa en el agua de bebida únicamente durante su gestación y, posteriormente, se estudió la descendencia desde la primera a la cuarta generación, a las cuales no se les volvió a ofrecer fructosa. Se observó que la programación fetal de la hipertensión se transmitía de manera intergeneracional, ya



que los descendientes de las generaciones F1 y F2 desarrollaron presión arterial (PA) sistólica elevada. Sin embargo, el efecto no fue transgeneracional, ya que la PA sistólica se normalizó en los descendientes de las generaciones F3 y F4. Curiosamente, los descendientes de la generación F3 todavía tenían afectado el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), responsable de la regulación de la PA. Por ello, no es descartable que, ante la exposición a un estímulo inductor de la hiper-

tensión, se pudiera dar un aumento más severo de la PA sistólica en la generación F3 procedente de las bisabuelas fructosa que en la procedente de bisabuelas control, lo cual implicaría la existencia de modificaciones epigenéticas en genes del sistema RAAS.

En nuestro laboratorio disponemos de un «modelo animal de programación fetal» inducida por la ingesta materna de fructosa en el que las características propias del síndrome metabólico (SM) aparecen en la descendencia de manera natural o bien de manera inducida, tras tomar fructosa en el agua de bebida o una dieta occidental.

En primer lugar, estudiamos el efecto de la ingesta de fructosa líquida durante la gestación en la época perinatal. A diferencia de otros estudios, en los que se usa un 30 o un 60% de fructosa, elegimos la cantidad de un 10% para asemejarnos al contenido habitual de azúcares añadidos de las bebidas y zumos azucarados. Los fetos de madres que bebieron agua conteniendo fructosa presentaron una clara acumulación de grasas en el hígado, que no se observó en los fetos de madres-control (agua sin aditivos) o de madres-glucosa (agua con un 10% de glucosa).

Tras estos resultados, quisimos saber si la ingesta materna de fructosa podía también afectar a la descendencia en la edad adulta. Así, encontramos que los descendientes macho (pero no las hembras) procedentes de madres que tomaron fructosa en la gestación presentaban características propias del síndrome

metabólico: acumulación de grasa hepática e hiperinsulinemia. El mecanismo que explicaba estos resultados era una clara resistencia a la hormona insulina, que no se observó en los descendientes de madres-control o de madres-glucosa. Es más, esta diferente respuesta entre los descendientes hembra y macho se encontró también en genes clave del metabolismo del colesterol, como el LXR (del inglés, *Liver X receptor*), por lo que dicho metabolismo también se vio afectado. Sorprendentemente, encontramos un diferente grado de metilación en este gen entre machos y hembras descendientes de madres-fructosa, lo que confirmó que estos efectos se habían producido exclusivamente a través de mecanismos epigenéticos ocasionados por la programación fetal, ya que estos animales no consumieron fructosa en ningún momento de su vida.

Como mencionamos anteriormente, las hembras descendientes de madres-fructosa no parecían verse afectadas por la dieta materna, dado que no presentaban signos de alteración metabólica. Sin embargo, sospechábamos que realmente mantenían oculto un fenotipo patológico a la espera de ser inducido. Y así fue cuando estos animales recibieron una reexposición a fructosa líquida, una vez adultos. Las descendientes de madres-fructosa, en comparación con las hijas de madres-control o madres-glucosa, mostraron una respuesta exagerada a la ingesta de fructosa, caracterizada por hiperlipemia e hígado graso.

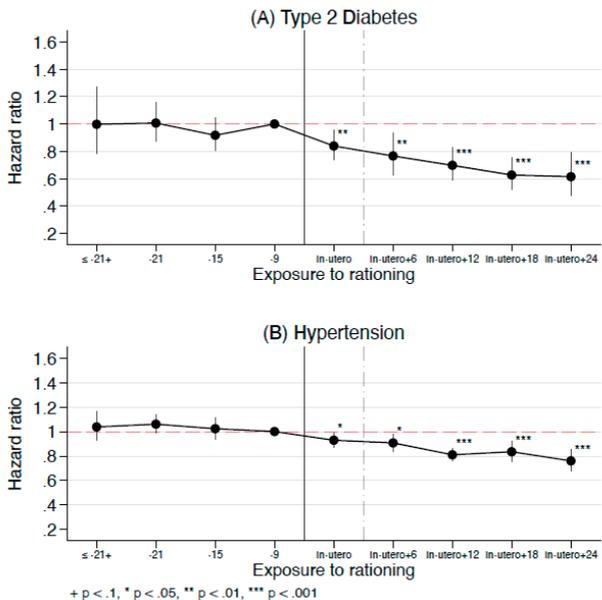
También resultó muy impactante observar que se podía inducir ese fenotipo patológico oculto cuando las descendientes de madres-fructosa quedaban en gestación. Y lo comparamos con unas descendientes de madres-fructosa a las que, a su vez, se les administraba fructosa durante su propia gestación. Sorprendentemente, las gestantes descendientes de madres-fructosa no precisaban someterse a una nueva exposición a fructosa para presentar una gestación anómala con acumulación lipídica, hiperleptinemia, y menor sensibilidad a la insulina, tanto en las madres como en los fetos. Así pues, tanto el consumo de fructosa como la ingesta materna de fructosa favorecen en la progenie cambios que alteran su propia gestación, con efectos nocivos en sus fetos. También pudimos constatar que dichas gestantes procedentes de madres-fructosa presentaron, por un lado, una placenta alterada que producía factores que favorecían la preeclampsia y, por otro lado, mostraron signos de hipertrofia cardíaca, constituyendo esta situación la antesala a un posible fallo cardíaco.

En otro trabajo descubrimos que los descendientes de madres-fructosa sometidos a una dieta occidental (que incluía una suplementación con fructosa en la bebida y dieta sólida enriquecida en colesterol) tenían una mayor tendencia a presentar un perfil proaterogénico que los descendientes de madres control. Ello parecía deberse a fallos en el metabolismo de ácidos biliares y a que la absorción intestinal de grasas estaba, inesperadamente, aumentada. Ello pone de manifiesto la relevancia de la nutrición materna al condicionar el estado de salud de la descendencia y cómo ésta responde a la dieta.

Estos resultados descritos en animales de experimentación tras la ingesta materna de fructosa y su influencia en la aparición de trastornos del síndrome metabólico en la descendencia podrían explicar cómo una reducción drástica en el consumo de azúcar añadido no se ha visto acompañada de una disminución paralela en la tasa de obesidad y de diversas enfermedades metabólicas, como hemos visto anteriormente (*Figura 1*). De hecho, resulta sorprendente el caso de individuos con una dieta saludable en los que aparecen enfermedades metabólicas sin un motivo aparente. Si bien la causa en ciertas ocasiones puede ser genética, en otras muchas otras podrían ser epigenética y derivada del hecho de que durante la época perinatal sus madres consumieron una elevada cantidad de bebidas azucaradas o alimentos procesados.

Precisamente, en un artículo publicado este mismo año, se han presentado unos resultados que apoyan nuestra hipótesis. En este trabajo se estudió la exposición a azúcares dentro de los 1000 días siguientes a la concepción y su impacto sobre la diabetes y la hipertensión. Para ello, se centraron en el estudio de la población que experimentó un cambio en el consumo de azúcar tras el final del racionamiento de azúcar que tuvo lugar en el Reino Unido en septiembre de 1953. Dicho racionamiento restringió la ingesta de azúcar a niveles dentro de las pautas dietéticas recomendadas actuales; sin embargo, el consumo casi se duplicó inmediatamente después del racionamiento. Comparando adultos concebidos justo antes o después de que terminara el racionamiento, se observó que el racionamiento temprano redujo el riesgo de diabetes e hipertensión en aproximadamente un 35% y un 20%, y retrasó la aparición de la enfermedad en 4 y 2 años, respectivamente. La protección fue evidente con una reducida exposición al azúcar en la etapa intrauterina y aumentó cuando esta restricción se alargó a

la etapa postnatal, especialmente después de seis meses. El racionamiento de azúcar en el útero ya por sí solo representó alrededor de un tercio de la reducción del riesgo (Figura 4).



**Figura 4:** Cocientes de riesgo que describen las tasas de riesgo para A) diabetes tipo 2 y B) hipertensión en varias duraciones de exposición al racionamiento en relación con la tasa de riesgo de los adultos que nunca estuvieron expuestos al racionamiento. De Gracner *et al* (2024).

## Concienciación social

Prevenir es ahorrar en salud. La nutrición es uno de los factores principales para prevenir o promover la obesidad, el hígado graso, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y otros trastornos metabólicos. Los alimentos ultraprocesados, las bebidas azucaradas y las grasas saturadas son los principales contribuyentes a estas enfermedades. Un análisis de los efectos de la exposición a la publicidad de alimentos y bebidas no alcohólicas poco saludables (a través de la televisión

e Internet) encontró que la exposición aguda a la publicidad aumentaba la ingesta de alimentos en los niños, aunque no en adultos. Estos datos revelan la elevada susceptibilidad de la población infantil ante estos reclamos publicitarios que promueven una tendencia a un creciente consumo de azúcares y el consiguiente incremento de obesidad infantil. Estos antecedentes nos sugieren que el abordaje de la problemática ocasionada por una excesiva ingesta de azúcares añadidos debe ser multifacético, con la colaboración entre gobiernos, instituciones médicas, comunidades, familias e individuos. Las intervenciones políticas, cuando se combinan con los esfuerzos individuales para adoptar un estilo de vida saludable, pueden ayudar a prevenir y controlar las enfermedades metabólicas. Los gobiernos pueden promulgar leyes para regular la industria de alimentos y bebidas, como imponer impuestos a las bebidas azucaradas, implementar un etiquetado claro de los azúcares añadidos, favorecer la reformulación de alimentos saludables y limitar la comercialización de alimentos nocivos a los menores.

Así, por ejemplo, un estudio realizado en una compañía estadounidense, en la que empleados con obesidad, prediabetes y diabetes participaron voluntariamente en un tratamiento con restricción de carbohidratos, observó una reducción drástica en los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Es más, como resultado de las mejoras en su salud metabólica, los pacientes pudieron suspender el uso de sus medicamentos (para colesterol, reflujo, presión arterial y diabetes), lo que generó un ahorro anual de gastos estimado en 4.000 dólares/año/paciente.

La notable relevancia clínica de lo aquí expuesto radica en el hecho de que existe una cada vez más frecuente y elevada ingesta de fructosa (en las bebidas azucaradas y otros alimentos procesados) por jóvenes de todo el mundo, incluyendo a individuos que ya son potencialmente válidos desde el punto de vista reproductivo.

Dado que «una buena prevención en la época perinatal podría evitar la aparición de muchas enfermedades en la edad adulta», queremos concienciar a la sociedad en general y a las autoridades en particular, de la necesidad de implantar una regulación sanitaria en el consumo de bebidas azucaradas durante la gestación o aplicar tasas más elevadas a estos alimentos. Se trata de conseguir una situación similar a la observada recientemente en algunos países donde en las latas de refrescos edulcorados y/o azucarados aparece la frase: «Contiene edulcorantes. No recomendables en niños». En ese sentido, también las autoridades sanitarias se

están concienciando y otra de las medidas que se están tomando es la de aplicar tasas más elevadas a estos alimentos.

Así, al igual que ya ocurre con las latas de bebidas energéticas, a través de nuestra investigación y la de otros tantos grupos que se centran en esta temática, nos gustaría llegar a conseguir que en las latas de refrescos azucarados y de zumos de frutas aparezcan frases desaconsejando su consumo, tales como:

**NO RECOMENDADO PARA MUJERES EMBARAZADAS O EN PERIODO DE LACTANCIA**

## Bibliografía

THOMPSON, M.D.; DEBOSCH, B.J. Maternal Fructose Diet-Induced Developmental Programming. *Nutrients* 2021, 13, 3278. <https://doi.org/10.3390/nu13093278>

JOHNSON, R.J., STENVINKEL, P., ANDREWS, P., SÁNCHEZ-LOZADA, L.G., NAKAGAWA, T., GAUCHER, E.A., ANDRÉS-HERNANDO, A., RODRIGUEZ-ITURBE, B., RONCAL JIMENEZ, C.A., GARCIA, G.E., KANG, D., TOLAN, D.R., & LANASPA, M.A. (2020). Fructose metabolism as a common evolutionary pathway of survival associated with climate change, food shortage and droughts. *Journal of Internal Medicine*, 287, 252-262.

SEDOVA, L., SEDA, O., KAZDOVA, L., Chylikova, B., Hamet, P., Tremblay, J., Kren, V., and Krenova, D. Sucrose feeding during pregnancy and lactation elicits distinct metabolic response in offspring of an inbred genetic model of metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292: E1318–E1324, 2007; DOI: 10.1152/ajpendo.00526.2006

SEONG, HY., CHO, HM., KIM, M., KIM, I. Maternal high-fructose intake induces multigenerational activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2019, 74:518-525; DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12941

DEARDEN, L., OZANNE, S.E. Considerations for designing and analysing intergenerational studies in rodents. *Nat Metab* 5, 1-4 (2023). <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00721-7>

LUSTIG, R.H. Ultraprocessed Food: Addictive, Toxic, and Ready for Regulation. *Nutrients* 2020, 12, 3401. <https://doi.org/10.3390/nu12113401>

ROMERO-GÓMEZ M., ZELBER-SAGI, S., MARTÍN, F., BUGIANESI, E., SORIA, B. Nutrition could prevent or promote non-alcoholic fatty liver disease: an opportunity for intervention *BMJ* 2023; 383:e075179; DOI: 10.1136/bmj-2023-075179

FARUQUE S., TONG, J., LACMANOVIC, V., AGBONGHAE, C., MINAYA, D.M., CZAJA, K. The Dose Makes the Poison: Sugar and Obesity in the United States - a Review. *Pol J Food Nutr Sci.* 2019;69(3):219-233; DOI: 10.31883/pjfn/110735

FREZZA, C. Fructose: the sweet(er) side of the Warburg effect. *Cell Death Differ* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41418-024-01395-2>

SMITH, E.V.L.; DYSON, R.M.; WETH, FR.; BERRY, M.J.; GRAY, C. Maternal Fructose Intake, Programmed Mitochondrial Function and Predisposition to Adult Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 12215. <https://doi.org/10.3390/ijms 232012215>

THOMPSON, M.D.; DEBOSCH, B.J. Maternal Fructose Diet-Induced Developmental Programming. *Nutrients* 2021, 13, 3278. <https://doi.org/10.3390/nu13093278>

GRACNER, T., BOONE, C., GERTLER, P.J. Exposure to sugar rationing in the first 1000 days of life protected against chronic disease. *Science* 2024. DOI: 10.1126/science.adn5421

FAUSTE, E., PANADERO, M.I., PÉREZ-ARMAS, M., DONIS, C., LÓPEZ-LAIZ, P., SEVILLANO, J., SÁNCHEZ-ALONSO, M.G., RAMOS-ÁLVAREZ, M.P., OTERO, P., BOCOS, C. Maternal fructose intake aggravates the harmful effects of a Western diet in rat male descendants impacting their cholesterol metabolism. *Food Funct.* 2024 15(11):6147-6163. DOI: 10.1039/d4fo01466a.

DONIS, C.; FAUSTE, E.; PÉREZ-ARMAS, M.; OTERO, P.; PANADERO, M.I.; BOCOS, C. Cardiac Hypertrophy in Pregnant Rats, Descendants of Fructose-Fed Mothers, an Effect That Worsens with Fructose Supplementation. *Foods* 2024, 13, 2944. DOI: 10.3390/foods13182944.

PÉREZ-ARMAS M., FAUSTE E., DONIS C., RODRIGO S., RODRÍGUEZ L., ÁLVAREZ-MILLÁN JJ., PANADERO MI., OTERO P., and BOCOS, C. Fructose Consumption Affects Placental Production of H<sub>2</sub>S: Impact on Preeclampsia-Related Parameters. *Nutrients* 2024, 16, 309. <https://doi.org/10.3390/nu16020309>

FAUSTE, E., PANADERO, M.I., DONIS, C., OTERO, P., BOCOS, C. Pregnancy Is Enough to Provoke Deleterious Effects in Descendants of Fructose-Fed Mothers and Their Fetuses. *Nutrients* 2021 Oct 19;13(10):3667-3684. DOI: 10.3390/nu13103667.

RODRIGO, S., FAUSTE, E., DE LA CUESTA, M., RODRÍGUEZ, L., ÁLVAREZ-MILLÁN, J.J., PANADERO M.I., OTERO, P. and BOCOS, C. Maternal fructose induces gender-dependent changes in both LXR promoter methylation and cholesterol metabolism in progeny. *J Nutr Biochem* 61:163-172, 2018.

RODRIGO S., RODRÍGUEZ L., OTERO P., PANADERO MI., GARCÍA A., BARBAS C., ROGLANS N., RAMOS S., GOYA L., LAGUNA JC., ÁLVAREZ-MILLÁN J.J., and BOCOS, C. Fructose during pregnancy provokes fetal oxidative stress: The key role of the placental heme oxygenase-1. *Mol Nutr Food Res* 60(12): 2700-2711, 2016.

RODRÍGUEZ, L., PANADERO, M.I., RODRIGO, S., ROGLANS, N., OTERO P., ALVAREZ-MILLÁN J.J., LAGUNA J.C. & BOCOS, C. Liquid fructose in pregnancy exacerbates fructose-induced dyslipidemia in adult female offspring. *J Nutr Biochem* 32:115-122, 2016.

RODRÍGUEZ, L., PANADERO, M.I., ROGLANS, N., OTERO, P., ALVAREZ-MILLÁN, J.J., LAGUNA, J.C. & BOCOS, C. Fructose only in pregnancy provokes hyperinsulinemia, hypoadiponectinemia and impaired insulin signaling in adult male, but not female, progeny. *Eur J Nutr* 55:665-674, 2016.

RODRÍGUEZ, L., PANADERO, M.I., ROGLANS, N., OTERO, P., ALVAREZ-MILLÁN, J.J., LAGUNA, J.C. & BOCOS, C. Fructose during pregnancy affects maternal and fetal leptin signalling. *J Nutr Biochem* 24:1709-1716, 2013.