

La ingesta materna de fructosa líquida acentúa la dislipemia que origina el consumo de fructosa en la descendencia hembra adulta

Lourdes Rodríguez¹, María I. Panadero¹, Silvia Rodrigo², Núria Roglans², Paola Otero¹, Juan J. Álvarez-Millán³, Juan C. Laguna², and Carlos Bocos¹.

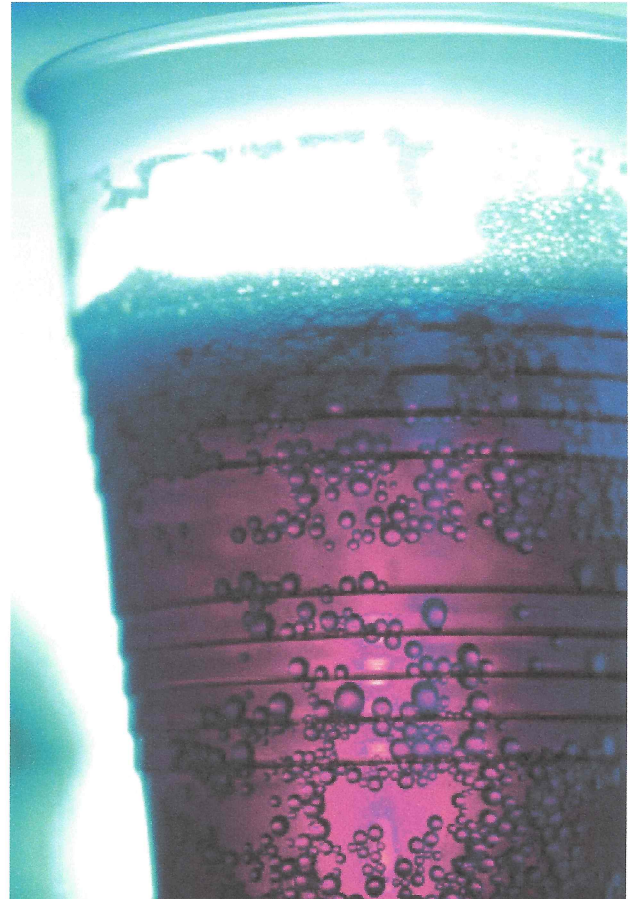
1 Universidad San Pablo-CEU, Madrid. 2 Universidad de Barcelona, CIBERobn, Barcelona. 3 Laboratorios COS, Madrid.

El consumo de bebidas edulcoradas ricas en fructosa ha aumentado de forma considerable en las últimas décadas, de forma paralela a la mayor incidencia de enfermedades tales como la diabetes, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares (Tappy, 2010). Sin embargo, el consumo de bebidas enriquecidas con dicho azúcar no está regulado durante la gestación.

En estudios anteriores, hemos encontrado que la ingesta de fructosa (10% peso/volumen) en el agua de bebida por parte de la madre durante la gestación produce en la progenie una señal defectuosa de la leptina y acumulación de lípidos en el hígado (esteatosis hepática), en la época fetal (Rodríguez, 2013). Es más, ya de adultos, la descendencia macho muestra una señal defectuosa de la insulina y niveles bajos de adiponectina (hormona que sensibiliza los tejidos a la insulina).

Todos estos efectos son exclusivos del consumo de fructosa, ya que en la descendencia procedente de madres que tomaron glucosa no fueron encontrados. Además, fue sumamente curioso observar que la descendencia adulta hembra procedente de esas mismas madres que habían consumido fructosa durante la gestación tampoco presentaba ninguno de esos desajustes metabólicos encontrados en los machos (Rodríguez, 2016a). Sin embargo, nosotros sospechábamos que las descendientes hembra de las madres-fructosa realmente sí que poseían algún fenotipo patológico programado, pero que permanecía oculto a la espera de las condiciones necesarias que lo hicieran emerger.

Así, para provocar su aparición, a la progenie hembra a los 8 meses de edad procedente tanto de madres



Con las limitaciones de extrapolar resultados obtenidos en ratón al ser humano, el estudio pretende alertar a la población sobre los riesgos que conlleva una ingesta excesiva de bebidas edulcoradas ricas en fructosa, tanto para su salud como para la de sus hijos. Imagen: *Pink Sherbet Photography from USA (Fizzy Purple Grape Soda)* [CC BY 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>)].

control, como de madres-fructosa y de madres-glucosa, le administramos durante 3 semanas fructosa al 10% en el agua de bebida (Rodríguez, 2016b). La ingesta de fructosa provocó un incremento en la insulinemia y adiponectinemia en toda la progenie hembra, independientemente de la dieta que habían recibido sus madres. Consecuentemente, los niveles de expresión de diversos genes sensibles a la insulina se vieron modificados de manera similar en toda la progenie, tras el consumo de fructosa. Sin embargo, la progenie procedente de madres-fructosa presentaba, en respuesta a la ingesta de fructosa, mayores

niveles plasmáticos de triglicéridos y ácidos grasos libres (AGL), y eran las únicas descendientes que mostraban esteatosis hepática, en comparación con los otros dos grupos.

En consonancia con ese hecho, la expresión y actividad de la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP), un factor de transcripción lipogénico, se encontraban incrementadas tras el período de consumo de la fructosa en hembras descendientes de madres-fructosa, pero no así en las hijas de madres control o glucosa. Más aún, la fructoquinasa hepática es una enzima fundamental en el metabolismo de la fructosa y se ha propuesto que, realmente, es uno de los factores responsables de los efectos deletéreos del consumo de fructosa. Pues bien, la expresión de la fructoquinasa hepática estaba precisamente más aumentada tras el consumo de la fructosa en el grupo de hembras procedentes de madres-fructosa.

Uno de los resultados más llamativos es que la fructosa líquida durante la gestación agrava la dislipemia inducida por la fructosa en la descendencia adulta hembra. Sin embargo, hay que resaltar que, mientras el aumento en los niveles plasmáticos y hepáticos de triglicéridos es un efecto típico que se observa en las ratas alimentadas con fructosa (Rodríguez, 2013; Vilá, 2011), la elevación de los niveles plasmáticos de AGL no lo es. Relacionado con esto, se ha demostrado que unos niveles crónicamente altos de AGL en plasma pueden causar resistencia a la insulina y, de hecho, se los considera un importante vínculo entre la obesidad, el desarrollo de síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular. Es por ello que, una reducción en los niveles elevados de AGL en plasma está indicada como objetivo terapéutico en el tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2 (Boden, 2002).

Así pues, a diferencia de lo que ocurría en machos, en las ratas hembras procedentes de madres que tomaron fructosa líquida durante la gestación, fue necesario un consumo posterior de este tipo de bebidas en la edad adulta para desencadenar una alteración en los lípidos plasmáticos y una acumulación de grasa hepática, características típicas del síndrome metabólico. Resultando, por lo tanto, más pro-

pensas al desarrollo de estas patologías que las descendientes de madres gestantes que no consumieron fructosa o que consumieron otro tipo de azúcares (p. ej. glucosa).

Con las limitaciones evidentes de extrapolar los resultados encontrados en el modelo animal al ser humano, el presente estudio pretende alertar a la población en general, principalmente a las gestantes, sobre los peligros que conlleva una ingesta excesiva de bebidas edulcoradas ricas en fructosa, tanto para su salud como para la de sus hijos.

Referencia:

Rodríguez, L et al. *Liquid fructose in pregnancy exacerbates fructose-induced dyslipidemia in adult female offspring*. J Nutr Biochem. 2016. 32:115-122. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.02.013>

Bibliografía:

Boden G et al. *Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction*. Eur J Clin Invest. 2002.32(Suppl. 3):14-23. Doi: 10.1046/j.1365-2362.32.s3.3.x

Rodríguez L et al. *Fructose during pregnancy affects maternal and fetal leptin signalling*. J Nutr Biochem. 2013. 24:1709-1716. Doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.02.011

Rodríguez L et al. *Fructose only in pregnancy provokes hyperinsulinemia, hypoadiponectinemia and impaired insulin signaling in adult male, but not female, progeny*. Eur J Nutr. 2016a 55:665-674. Doi: 10.1007/s00394-015-0886-1

Tappy L et al. *Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity*. Physiol Rev. 2010. 90:23-46. Doi: 10.1152/physrev.00019.2009

Vilà L et al. *Liver AMP/ATP ratio and fructokinase expression are related to gender differences in AMPK activity and glucose intolerance in rats ingesting liquid fructose*. J Nutr Biochem. 2011. 22(8):741-751 doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.06.005