



Fructosa: agente causal primordial y blanco accionable en obesidad, síndrome metabólico y diabetes

Castañeda-Morales M¹

¹ Cor. M.C. Ret. Doctor en Bioquímica

Resumen

La obesidad y sus consecuencias fisiopatológicas de síndrome metabólico y diabetes tipo 2 con las morbilidades asociadas de hipertensión arterial, dislipidemia y aterosclerosis generalizada con daños tanto en la micro- como en la macrocirculación, es un problema epidemiológico actual y mundial. Datos provenientes de investigación de laboratorio y de investigación clínica han podido detectar una molécula clave, la fructosa, en los primeros pasos del proceso patológico. Dado que su origen es fundamentalmente externo, su manipulación ofrece una vía de valor en el control de esta epidemia, causa a su vez, de alta morbimortalidad.

PALABRAS CLAVE: fructosa, obesidad, síndrome metabólico, diabetes, gluconeogénesis, lipogénesis.

Fructose: Primordial and target causal agent in obesity, metabolic syndrome and diabetes

Abstract

Child and adult overweight and obesity have been increasing relentlessly worldwide; consequently, T2DM in adults and even in children. Lack of significant novel interventions to improve the problem prospects is alarming. Data from bench and clinical investigation have identified fructose as an actionable and promising target.

KEY WORDS: Fructose; Obesity; Diabetes; Gluconeogenesis; Lipogenesis

Recibido: 2 de marzo 2017.

Aceptado: 2 de marzo 2017.

Correspondencia

Cor. M.C. Ret. Castañeda Morales
marjorcast@att.net

La presencia proporcional de sobrepeso y obesidad en nuestras sociedades ha alcanzado cifras epidemiológicas de importancia. Su abatimiento o estabilización han resultado ser objetivos difíciles; dietas pobres en esto o en aquello dan resultados positivos solo de manera temporal; se ha llegado hasta aplicar medidas heroicas en casos extremos, tales como intervenciones reductivas y desviatorias del segmento gastrointestinal.

La Asamblea General de las Naciones Unidas en 2011 y dentro del problema de Enfermedades No Comunicables, solicitó recomendaciones de sus miembros. En 2012 la Asamblea de la Organización Mundial de Salud (WHO) aprobó un Plan de Implementación sobre Nutrición donde se incluyó el objetivo (No. 4) de no aumentar la población de niños con sobrepeso. Un año después, la misma asamblea aprobó el plan 2013-2020 de acción global para la prevención y control de las no comunicables incluyendo el objetivo de "parar el aumento de diabetes y obesidad" indicando que se debería monitorear tanto adultos como adolescentes. Posteriormente, el programa del Global Burden of Disease incluyó a adultos y niños en sus datos de causas de muerte y discapacidad en cerca de unos 200 países. La organización Inglesa del World Obesity Federation ha tomado los datos anteriores y, ante la ausencia de intervenciones efectivas, proyectado las cifras para 2025.

La prevalencia global de sobrepeso en la niñez (de 5 años a 17.9 años) es de 12.8%, 13.9%, 14.2% y 15.8% en los años 2000, 2010, 2013 y 2025, respectivamente. De los cuales, 4.6%, 4.8%, 4.9% y 5.4% son obesos. El número proyectado para 2025 de niños con sobrepeso en México (con el 6o. lugar después de China, India, Estados Unidos, Brasil y Egipto) es de 9.5 millones. Y con comorbilidades potenciales: Intolerancia a Glucosa 501,000, Diabetes Mellitus T2 160,000, Hipertensión Arterial 1,081,000 y Esteatosis Hepática 1,497,000.¹

Búsqueda de la Causa

Tradicionalmente, la causa ha sido vista simplistamente ante la obviedad de actitudes humanas como la glotonería y/o el sedentarismo y, con una mayor reflexión, en la presencia de genes obesogénicos. Mas los datos a la fecha han prácticamente borrado esas causas (aunque existentes) para explicar esta epidemia de carácter mundial; lo cual, ha inclinado la balanza, nuevamente, hacia la regulación del metabolismo de carbohidratos y lípidos. Ya en mi libro sobre envejecimiento de 1994 anotaba yo este problema.

Una patología clínica interesante por el conjunto de alteraciones relacionadas entre sí y en el camino hacia diabetes tipo 2, es el Síndrome Metabólico que engloba a obesidad, hígado graso no alcohólico, hipertrigliceridemia y resistencia a insulina. La relación entre los tres primeros es más o menos clara. Lo contrario sucede con los dos últimos. Bajo condiciones normales, la insulina en hígado suprime gluconeogénesis y estimula lipogénesis. En condiciones de resistencia a insulina, la insulina y aún en condiciones de hiperinsulinemia, permite gluconeogénesis. Es decir, el hígado se hace "resistente" a insulina. Sin embargo, ese mismo hígado continúa siendo sensible a la insulina con respecto a lípidos, estimulando su respuesta normal de lipogénesis. Esa "resistencia" es solo con respecto a gluconeogénesis. Además, la infusión directa de glucosa a el hígado activa lipogénesis independientemente de insulina. La lesión génica del transportador de glucosa sensible a insulina (*Glut4*) en tejidos muscular y adiposo, produce aumento de lipogénesis hepática. Y, los metabolitos de los carbohidratos activan el regulador transcripcional ChREBP (Carbohydrate-Responsive Element-Binding Protein) de genes glicolíticos y lipogénicos en todo tejido metabólicamente clave (como hígado y tejido muscular). Su inutilización génica disminuye lipogénesis dentro del ambiente de hiperinsulinemia constante de los



ratones genéticamente obesos. Es decir, la lipogénesis hepática es regulada por la concentración de sus sustratos (metabolitos de carbohidratos), pero de manera independiente a las señales de insulina.

¿Podría ChREBP, a pesar de activar glicólisis, estimular gluconeogénesis además de lipogénesis? La pregunta aparece porque este regulador transcripcional también activa la expresión de glucosa-6-fosfatasa (G6PC), el paso final de síntesis de glucosa. Y porque fructosa, tomada en su primer paso por hígado (a diferencia de glucosa que lo evita por la inactividad y secuestro de la glucocinasa modulada por su proteína reguladora) produce, en mayor intensidad que glucosa: a) aumento de los fosfatos de hexosas en hígado, b) activación de ChREBP, c) intolerancia a glucosa, d) hiperinsulinemia, e) hipertrigliceridemia y f) esteatosis hepática. Datos recientes² demuestran que: a) la inducción por fructosa de G6PC es el determinante principal de gluconeogénesis y b) la inducción por fructosa (a través de ChREBP y de G6PC) de gluconeogénesis, es dominante a la acción supresiva de insulina tanto en roedores como en el humano.

Coherencia Clínica

A nivel poblacional existen múltiples datos sobre la disincronía de la tendencia entre obesidad y DMT2. En diferentes países con etnias diferentes se encuentran obesos sin el síndrome metabólico y la situación contraria, no obesos pero con el síndrome. En México y en EEUU la correlación tiende a ser sincrónica. A pesar de esa disincronía, los azúcares añadidos a los alimentos procesados y, en particular fructosa (en refrescos y bebidas energéticas), desencadenan obesidad y, de importancia, DMT2 sin obesidad.³

Un análisis econométrico del 2000 al 2010 encontró que por cada 150 kcal/persona/día de aumento proveniente de grasa o de proteínas,

a las calorías usuales, se relacionó a un 0.1% de aumento en la prevalencia de DMT2 (con una p no significativa). En tanto que, la misma cantidad de calorías provenientes de fructosa (un refresco de 12 onzas), se asoció a un aumento de 1.1% de la prevalencia de DMT2 (95% CI: 0.48-1.7%; $p < 0.001$). O sea, un 11% de aumento e independiente del índice de masa corporal y de actividad física.⁴

En cuanto a resultados positivos de intervención, niños con síndrome metabólico que redujeron la ingesta de un promedio de 28% de kcal provenientes de azúcar a un 10%, pero manteniendo constante las kcal totales y las provenientes de carbohidratos (restricción isocalórica de fructosa), redujeron significativamente los valores de presión arterial, LDL-C, triglicéridos, hiperinsulinemia, tolerancia a glucosa, peso corporal y masa libre de grasa en un periodo de 10 días.⁵

Evidencia Científica

En función de los datos de laboratorio y de los clínicos, fructosa es un agente causal eficaz y eficiente en el camino patológico de obesidad hacia diabetes.

Políticas de Salud Pública

Los grandes cambios aplicados a las dietas empezaron hace unas 6 décadas cuando la sociedad norteamericana consumía una dieta rica en grasa animal, un 40% del total de calorías. Estudios iniciales indicaron hacia beneficios de una menor ingesta de grasa; lo cual, era lógico por grasa ser un nutriente denso en calorías en comparación con carbohidratos y proteínas. El número de resultados apoyando la reducción de grasa aumentaron junto con el pensamiento de la neutralidad y quizá protección de la ingesta no solo de carbohidratos sino hasta del azúcar. Sobre todo, por la influencia de la industria del azúcar en las publicaciones sobre nutrición.⁶ La

Guía de la Pirámide de Alimentos de 1992 poniendo carbohidratos en la base de la pirámide y la grasa en el vértice, refleja este pensamiento. Sin embargo y aún manteniendo la ingesta de grasa por debajo del 30%, las calorías totales aumentaron, así como obesidad y diabetes. Datos actuales de mejor calidad y apoyados por los buenos resultados con la dietas tipo DASH y mediterránea, recomiendan una mucho menor proporción de carbohidratos (sobre todo procesados) y mayor de frutas, nueces y verduras; formando entonces, no una pirámide sino una columna (para ver el patrón dietario recomendado por AHA/ACC ver *Circulation* 2016;134:e505-e529).

En Octubre 2016, la WHO recomendó que los gobiernos deben imponer impuestos a las bebidas azucaradas como la mejor vía para contrarrestar las epidemias de obesidad y diabetes. Un 20% de aumento podría reducir dicho consumo una proporción similar. México aumentó un 10% ese impuesto en 2014 con una inicial y aparente reducción en la venta de un 6%. Aunque ignoro la fuente de financiamiento, posteriormente se reportó que dichas ventas aumentaron a pesar de tal impuesto (*Wall Street Journal* Mayo 3, 2016). Un artículo reciente escrito por científicos del Instituto Nacional de Salud Pública y del Carolina Population Center, usando datos de compras de unas casi 7,000 familias desde Enero 2012 hasta Diciembre 2015, estimó que la compra de bebidas sujetas a dicho impuesto disminuyó 5.5% en 2014 y 9.7% en 2015. Las de sin impuesto aumentó 2.1%.⁷

¿Es eso suficiente? Sabiendo que la mitad de la ingesta de azúcar proviene de la dieta habitual (pan y/o tortilla en México), la London School of Hygiene & Tropical Medicine ha recomendado a la WHO un límite máximo del 3% de las calorías totales (unas 3 cucharaditas). Mas dado que el azúcar (disacárido glucosa-fructosa) no es biológicamente requerido y que por lo tanto no es un

nutriente, la cantidad óptima debe ser cero. Esto aplica también a los jugos de fruta comerciales, a los jarabes y la miel. ¿Es acaso una exageración? Un rotundo no. Sobre todo en México donde las acciones son débiles comparadas contra el embate continuo de la propaganda en radio y televisión de las compañías refresqueras. Es irónico que fructosa, el endulzante más dulce a nuestro sentido, sea un insidioso y efectivo caballo de Troya.

Los datos publicados sobre obesidad/diabetes en México son múltiples. Uno reciente, por venir al caso, es interesante.⁸ Se trata de un estudio prospectivo a lo largo de unos 12 años y con un número estudiado de ~ 150, 000 personas (35-74 años; una fracción de 75 a 84) de dos localidades de la Ciudad de México (Iztapalapa y Coyoacán) donde diabetes presentó una prevalencia del 25% (Reino Unido 7% y EEUU 10-15% [excepto Mobile, Ala., Charleston W.Va. y Corpus Christi, Texas con 18-17%, sus Capitales de diabetes]). Los datos obtenidos fueron similares en hombres y en mujeres y en ambas localidades. El índice de muerte por cualquier causa fue unas 4 veces mayor (5.4 veces mayor en los de 35 a 59 años) en los participantes con diabetes al de los sin diabetes (en países de mayor ingreso el índice es 1.5- 2 veces). El exceso en mortalidad entre 35 y 74 años fue un 30% de todas las muertes y de causa renal en la mayoría (RateRatio 20), seguida de enfermedad cardíaca (RR 3.7) y de infección (RR 4.7). Por crisis diabética (cetoacidosis), un 8%. Además, las personas con diabetes presentaron un deficiente control glicémico (media de HbA1c 9.0 %; un 30% con niveles > 10.0%) y de patologías asociadas (recibieron antihipertensivos solo el 23% y antilípidos un 1%). Es decir, no solo obesidad/diabetes es muy frecuente sino también, mal atendida; aún en la capital del país. Ojalá las políticas de salud pública escuchen y sigan a la ciencia, la cual entiende (o debe entender), que la misión social de ciencia es producir la mejor información posible como base donde



se apoyen dichas políticas (ver por ejemplo la propuesta de la legisladora Sylvana Beltrones y la carta protesta de unos 60 investigadores en el periódico El Universal de Octubre 24, 2016).

Finalmente, todo ello sin olvidar que el síndrome metabólico, por sí mismo, disminuye la capacidad del eflujo de colesterol proveniente de macrófagos hacia Apo A1 pobre o libre de lípidos (HDL prebeta) por el scavenger receptor class B member 1 (SR-B1), favoreciendo el desarrollo de aterosclerosis; a pesar del eflujo menor restante por medio del transportador ATP binding cassette (ABCA1). El efecto es independiente de edad, de LDL-C y de terapia antilípidos.⁹ Y, que el mayor riesgo de diabéticos a desarrollar Alzheimer, puede ser explicado por la glicación (causada por hiperglicemia) de MIF (Macrophage migration Inhibitory Factor) que participa en la activación de la glía, parte de la respuesta inmune, a la acumulación de beta amiloide y Tau fosforilada.¹⁰

Con motivo del Centenario de la EMM, este artículo está dedicado a los Profesores que satisficieron mis deseos, de manera directa o indirecta, de nuevos horizontes durante mi estancia en ella y su orden de aparición bien puede ser al azar. Imposible de ignorar está Juan García Ramos con su cilindro recubierto de papel ahumado registrando respuestas de órganos a ciertos estímulos y su viejo auto con un palo de escoba atrancando una de las puertas por tener la chapa descompuesta (o inexistente) en algún sitio poco visible del edificio, hacía un gran contraste con la opulencia del auto del Director con su enorme Buick último modelo que estacionaba al pié del Asta Bandera para que su chofer, con todo cuidado, lo fuese a estacionar. El contraste no solo era en este aspecto. Trabajaba en el IPN con José Joaquín Izquierdo a quien luego tuve la fortuna de conocer. Otro profesor interesante fue Mario Alba en Disección en Cadáveres: Por fin podíamos ver lo que “aprendíamos” en la parte teórica, por saber quién se dormiría en esa ocasión sobre

el cadáver y ante la benévola mirada de Alba. Píndaro Martínez Elizondo fue nuestro incansable tutor y supervisor de Propedéutica Clínica, quien, junto con Cervantes Olvera en Urología, fueron quienes nos hicieron ver la importancia de los mecanismos fisio-patológicos para entender Medicina (para entender cualquier cosa) y favorecer el proceso de discusión, sobre todo en Medicina donde la tendencia de enfocar un problema clínico alrededor de la primera pieza de información es común (el concepto de “anclaje”), predisposición cognoscitiva que explica la facilidad de aceptar el primer diagnóstico o la opinión del médico con mayor experiencia como *de facto*. La naturaleza jerárquica en Medicina interfiere con la actitud de “mente abierta” en la indagatoria. Y, sin discusión de datos, se hace uso de la palabra Arte que al fin y al cabo, está en la definición de Medicina; definición actualmente ya extraña. Dejando como Arte en Medicina la aproximación psicológica y empática hacia el enfermo Y, ¿qué dice el verdadero artista? “Arte es una mentira que nos lleva a reconocer la verdad”, Pablo Picasso. Mas, regresando a enseñanza, la mayoría del grupo dormitaba y solo “regresaba” cuando oía la palabra mágica “Tratamiento” (sí, con mayúscula pues era lo más importante para la mayoría). El resto de los años fue de subsistencia física con viajes frecuentes al Central por huevos y leche. No sin dejar de recordar a Francisco (Pancho) Vargas, quien cuando Jefe del Servicio de Infectología en el HCM (junto con Antonio Díaz Gómez y Ema Galindo), llevó a cabo el primer Laboratorio de Investigación en el HCM y financiado por Bristol Myers empezando con un proyecto de Farmacocinética y Farmacodinámica; de haber proseguido, el HCM tendría ahora, mínimo, un buen sitio de Control de Calidad en genéricos o detección de “resistencia a aspirina” en diabéticos o con obesidad por ejemplo (las buenas empresas siempre hay que hacerlas cuesta arriba). En 5o. año conocí de cerca a Joaquín Cravioto en el Infantil y, posteriormente a Jura-

do García. Ese año trabajé con Cravioto y dos, tres años después, con la intersección de Luis Benítez Soto en Sanidad, llegué como Investigador en Bioquímica al Infantil. Mas el ambiente académico ahí era tan vibrante como una clase de Gustavo Gordillo. Por lo cual, decidí irme, previa Licencia Ilimitada, como Research Fellow al California Institute of Technology en Pasadena, con Albert Tyler. Ahí conocí a Roger W. Sperry, Nobel por su trabajo sobre la comunicación intercerebral, a Ray D. Owen, inmunogenetista Nobel (inmunotolerancia), a Jerome Vinograd (ultracentrifugación sobre gradientes de densidad). Mi banco de trabajo y escritorio daba a un pasillo que en un extremo tenía a Owen y en el otro a Max Delbrück, pionero de Biología Molecular. En ese entonces, los detalles importantes en investigación se conocían en el pasillo. Después de tres productivos años, trabajando en mis proyectos de investigación (regulación de síntesis de proteínas al nivel de traducción) y publicando, regresé; y, con la acción psicocatalizadora de Pancho Vargas, reingresé. Mas, él era el único interesado, pues Bioquímica de la EMM no me aceptó y estuve en el Limbo en el Central, primero en el Laboratorio Clínico y luego en el Comité Editorial de la RSM, lo cual me dio mayor tiempo para dedicarme a la fundación de la primera Licenciatura en Investigación en la UNAM; hasta que Blanco Cancino, con motivo de mi ascenso, ordenó mi cambio a la EMM. Ahí el ambiente seguía frío; tomé el tercio del grupo que me correspondía, les recomendé, entonces el mejor libro de Bioquímica (en Inglés claro), puse un programa propio y exámenes de manejo de la información recibida con la prohibición, absoluta, de copiar al compañero, de recitar el libro y de usar la palabra etcetera. Para terminar,

reconocer la amabilidad de Leobardo Ruíz Pérez en concederme un año sabático para trabajar en el Institut Gustave Roussy en Paris sobre el cinetoplasto de *Trypanosoma cruzi*. A todos ellos, mis infinitas gracias.

REFERENCIAS

1. Lobstein, T. y Jackson-Leach R. Planning for the worst: estimates of obesity and comorbidities in school-age children in 2025. *Pediatr. Obes.* 2016;11:321-325.
2. Kim, M-S., Krauczyk, SA., Doridot, L., Fowler, AJ., Wang, JX., Trauger, SA. y cols. ChREBP regulates fructose-induced glucose production independently of insulin signaling. *J. Clin. Invest.* 2016;126:4372-4386.
3. Malik, VS. y Hu, FB. Sweeteners and risk of obesity and type 2 diabetes: The role of sugar-sweetened beverages. *Curr. Diab. Rep.* 2012;12:195-203.
4. Basu, S., Yoffe, P., Hills, N. y Lustig, RH. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: An econometric analysis of repeated cross-sectional data. *PLoS One* 2013;8:e57873.
5. Lustig, RH., Mulligan, K., Noworolsky, SM., Tai, VW., Wen, MJ., Erkin-Cakmak, A. y cols. Isocaloric fructose restriction and metabolic improvement in children with obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2016;2:453-460.
6. Ludwig DS. Lowering the bar on the low-fat diet. *JAMA* 2016;316:2087-2088.
7. Arantxa Cochero, M., Rivera Dommarco J., Popkin, B. M. y Ng, S. W. *Health Aff.* 2017 March, doi: 10.1377/hlthaff.2016.1231.
8. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, Gnatiuc L, Ramirez R, Hill M, et al. Diabetes and cause-specific mortality in Mexico City. *N Engl J Med* 2016;17:1961-1971.
9. Gall J, Frisdal E, Bittar R, Le Goff W, Bruckert E, Lesnik P, y cols. Association of cholesterol efflux capacity with clinical features of metabolic syndrome: Relevance to atherosclerosis. *JAHA* 2016;5:e004808.
10. Kassas, O., Pereira Morais, M., Xu, S., Adam EL, Chamberlain, R.C., Jenkins, B. y cols. Macrophage Migration Inhibitory Factor is subjected to glucose modification and oxidation in Alzheimer Disease. *Sci. Rep.* 2017;23;7:42874. doi: 10.1038/srep42874.