



Adicción al dulce ¿y si el hígado tuviera parte de culpa?

Addiction to sweets: what if the liver is partly to blame?

Carlos Bocos de Prada

Facultad de Farmacia e Instituto Universitario de Estudios de las Adicciones (IEA), Universidad San Pablo-CEU, CEU Universities, Montepríncipe, Boadilla del Monte, 28660 Madrid, Spain.

KEYWORDS

Fructose
Addiction
Liver
Intestine
FGF21

ABSTRACT

One of the substances found in food that is considered to be the most addictive is sugar. Fructose, as sucrose or high-fructose corn syrup (HFCS), generates a greater reward response than glucose. Numerous studies have shown that fructose added to food can become toxic to the liver and be the origin of numerous metabolic diseases. In this paper we will show a less studied aspect about sweet preference: the possible role of the liver. However, it seems that the possible involvement of fructose metabolism or fructolysis in sugar intake is greater when it occurs at the level of the intestine than the liver. On the other hand, a hormone generated eminently in liver such as FGF21, has been related to the sweet preference. An increase in plasma FGF21 induced by sugar intake promotes, in turn, a decrease in carbohydrate consumption. However, there are cases in which this inverse relationship has not been found. Moreover, it is possible that the type of carbohydrate consumed is decisive and, therefore, more studies in this regard are necessary.

PALABRAS CLAVE

Fructosa
Adicción
Hígado
Intestino
FGF21

RESUMEN

El azúcar se considera una de las sustancias con mayor potencial adictivo en los alimentos. La fructosa, ya sea en forma de sacarosa o de jarabe de maíz rico en fructosa (HFCS), genera una mayor respuesta de recompensa que la glucosa. Numerosos estudios han demostrado que la fructosa añadida a los alimentos puede llegar a ser tóxica para el hígado y ser la causa de numerosas enfermedades metabólicas. En este trabajo mostraremos un aspecto menos estudiado en la preferencia por el dulce como es el posible papel del hígado. Sin embargo, la posible implicación del metabolismo de la fructosa o fructólisis en la ingesta de azúcar parece ser más determinante a nivel intestinal que a nivel hepático. Por otro lado, la hormona FGF21, de eminente origen hepático, se ha relacionado con la preferencia por el dulce. Un aumento de FGF21 plasmático inducido por la ingesta de azúcar promueve, a su vez, una disminución en el consumo de carbohidratos. Sin embargo, hay casos en los que esta relación inversa no se ha llegado a encontrar. Dado que en algunos casos esta relación inversa no se encuentra, es posible que el tipo de carbohidrato sea determinante.



1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el síndrome metabólico, que se estima afecta al 25% de la población mundial, y sus enfermedades asociadas tales como la obesidad, la enfermedad del hígado graso no alcohólico, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes han llegado a alcanzar proporciones epidémicas en multitud de países.

La fructosa se encuentra de forma natural principalmente en las frutas y la miel y de forma artificial como azúcar añadido en forma de sacarosa o de jarabe de maíz rico en fructosa. De esta manera se encuentra en multitud de platos procesados, bebidas azucaradas y repostería industrial. En las décadas de los años 70 al 2000 se observó un aumento drástico del consumo de azúcares añadidos en nuestra dieta, en forma de jarabe de maíz rico en fructosa, al ser muy utilizado por la industria alimentaria como endulzante, debido a su bajo coste y su alto poder edulcorante.

Estos datos alarmantes llevaron a la comunidad científica a estudiar los efectos de una ingesta elevada de fructosa y pudieron demostrar que promueve el desarrollo de múltiples enfermedades metabólicas.

2. 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. Se estima que sólo las bebidas azucaradas matan a casi 200.000 personas al año en todo el mundo. De hecho, existe una correlación positiva directa entre el consumo de bebidas azucarada y la prevalencia de obesidad, al verse que 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.

Entre los años 50 y 60 del siglo pasado, se desarrollaron técnicas para producir el jarabe de maíz rico en fructosa (HFCS) al hidrolizar el almidón de maíz en glucosa y convertir parte de la glucosa obtenida en fructosa. Desde entonces, la industria alimentaria ha incorporado de forma masiva dicho jarabe porque presenta un elevado poder edulcorante, 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 incremento del consumo de fructosa en la población.

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. Sin embargo, la OMS recomienda que dicha ingesta no supere el 10% de la ingesta calórica diaria total. Es más, según el estudio ANIBES realizado en España, 1 de cada 4 españoles excede las recomendaciones de la OMS. Al estudiar la evolución del consumo de azúcares y la prevalencia de obesidad desde

1970 en Estados Unidos (Figura 1), como reflejo de muchos otros países, podemos observar que:



- Un drástico aumento del consumo de azúcar desde los años 70 hasta la década de los 90 (en “amarillo”) fue seguido en paralelo por el crecimiento exponencial en la prevalencia de la obesidad (en “morado”).
- Y la caída en el consumo de azúcar que se produce desde los años 90 a la década de 2010 precede a una desaceleración en la incidencia de la obesidad en la década de los 2000.
- Estos datos demuestran una clara correlación positiva entre el consumo de azúcar y la prevalencia de obesidad.

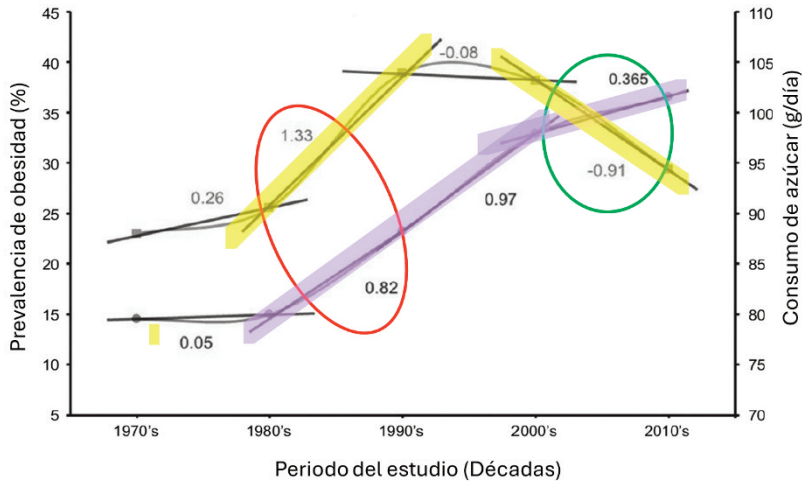


Figura 1. Consumo total de azúcar por década (en gramo por día) versus la prevalencia de obesidad en adultos por década (en porcentaje). Adaptada de Faruque et al (2019).

Es interesante destacar que diversos autores proponen que los alimentos procesados son adictivos debido al azúcar que se les añade y que la industria alimentaria lo añade precisamente por ese motivo. De las sustancias hedónicas que se encuentran en los alimentos, sólo el alcohol, la cafeína y el azúcar se consideran adictivos. La fructosa genera una mayor respuesta de recompensa que la glucosa y, por ello, presenta un mayor poder adictivo. Además, la fructosa añadida a estos alimentos puede llegar a ser tóxica para el hígado, como veremos más adelante.

Así pues, el azúcar añadido cumple con todos los criterios que establecen las agencias de salud para estimar que una sustancia debería ser regulada:

- Abuso (¿por qué no puedes parar?);
- Toxicidad (¿por qué te enferma?);
- Ubicuidad (¿por qué no puedes escapar de ella?);
- 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.

2.1 Metabolismo de la fructosa en comparación con otros azúcares

A pesar de poseer el mismo contenido calórico y una estructura química muy similar, la fructosa y la glucosa se metabolizan de manera diferente. Mientras que la glucosa se metaboliza a través de la glucólisis, la fructosa viaja al hígado y se



metaboliza a través de la fructólisis. Posteriormente, se rompe dando lugar a compuestos de 3 carbonos que entran en la glucólisis, saltándose los principales puntos de regulación de esta ruta por lo que proporciona una mayor cantidad de sustrato para la síntesis de lípidos.

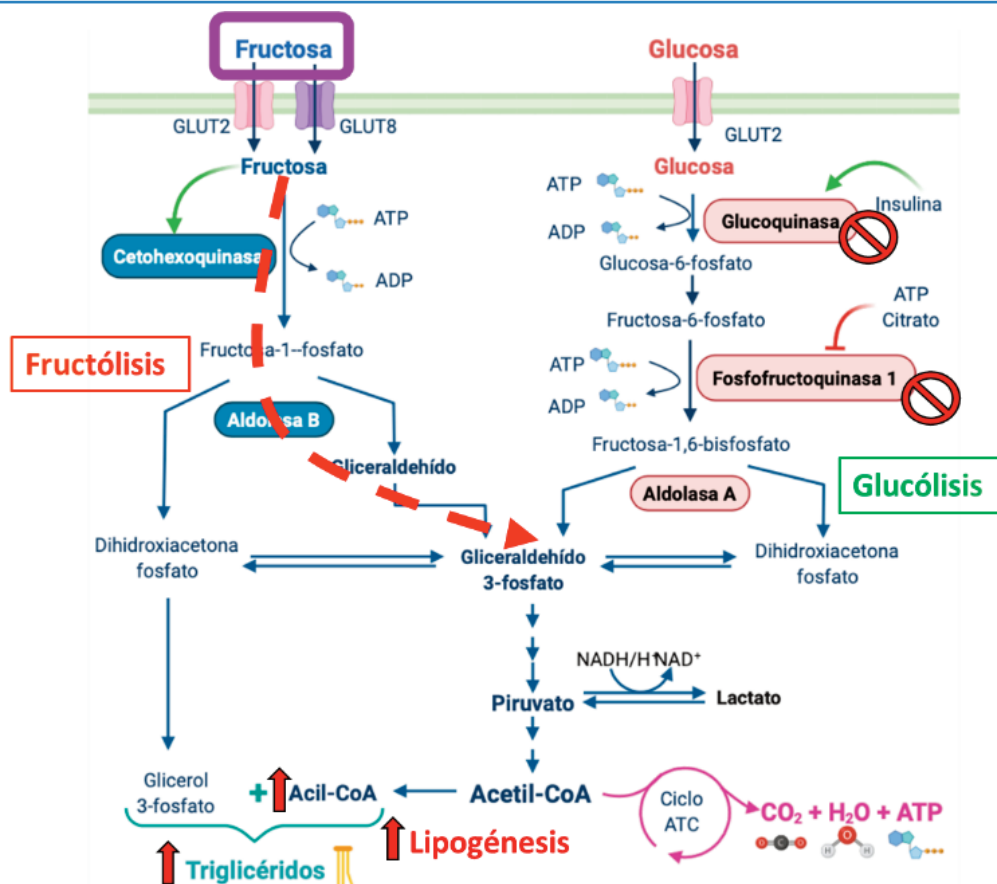


Figura 2. Metabolismo hepático de la fructosa (fructólisis) versus el de la glucosa (glucólisis). Realizada con Biorender.

La fructosa presenta además un menor índice glucémico que la glucosa, siendo este uno de los motivos de su uso como endulzante para diabéticos. Sin embargo, el metabolismo de la fructosa presenta múltiples consecuencias negativas:

- El metabolismo de la fructosa utiliza el ATP muy rápidamente, lo que conduce a una producción elevada de ácido úrico. El ácido úrico estimula la producción de grasa y su almacenamiento, al tiempo que bloquea su utilización.
- La fructosa, además, contribuye directamente a la formación de lípidos, lo que favorece el desarrollo de la enfermedad cardiovascular o la enfermedad del hígado graso.
- Estas alteraciones generan resistencia a la insulina, que es una característica común de muchas enfermedades metabólicas, entre ellas la diabetes.



2.2 Efectos adversos de la fructosa y enfermedades metabólicas

El síndrome metabólico es una patología compleja en la que se presentan 3 o más de los siguientes trastornos:

- hiperglucemia,
- exceso de grasa abdominal (obesidad),
- bajos niveles de colesterol en HDL,
- hipertrigliceridemia,
- hipertensión arterial.

Como ya se ha comentado, la presencia de síndrome metabólico incrementa significativamente el riesgo de padecer otras enfermedades metabólicas. Sin embargo, buscando los responsables de este síndrome metabólico, se ha puesto en el punto de mira a las grasas saturadas y la sal, pero no tanto al azúcar añadido, componente habitual de los alimentos procesados de la dieta occidental. Los alimentos procesados, además, son más baratos que los alimentos frescos, lo que hace que su consumo sea mayor entre los grupos socioeconómicos más bajos.

Se estima que el 75% de los productos que existen en las tiendas de comestibles contienen azúcares añadidos. 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. Hay países como por ejemplo Méjico donde es incluso más accesible un refresco de cola que el agua potable. Y se ha llegado a afirmar que “Llevamos años bebiendo enfermedades a tragos”. Además, algunos de estos trastornos son silentes. Por ejemplo, el hígado graso en sus estadios iniciales es difícilmente detectable, pero posteriormente puede producir fibrosis, cirrosis y carcinoma hepático. Por ello, en Estados Unidos, por ejemplo, se considera que tan sólo el 12% de la población es metabólicamente sana.

3. PAPEL DE LA FRUCTÓLISIS EN LA PREFERENCIA POR EL DULCE

La fructosa tiene un metabolismo específico (fructólisis), diferente al de la glucosa, en el que la primera enzima, la fructoquinasa C (cetohecoquinasa C o KHK-C), se encarga de fosforilar la fructosa rápidamente. KHK-C se expresa en el hígado, el intestino delgado y la corteza renal, dado que son los órganos que participan en mayor medida en el metabolismo de la fructosa de la dieta. Sin embargo, existe otra isoforma de KHK, la KHK-A, que se expresa de forma ubicua. Las dos isoformas provienen por *splicing* alternativo del mismo gen. Sin embargo, en comparación con la isoforma C, KHK-A tiene una muy baja afinidad por la fructosa y apenas participa en la fructólisis.

3.1 Fructólisis global

La primera evidencia de que el metabolismo de la fructosa afectaba a su propio consumo fue observada por Ishimoto et al (2012). Usaron ratones wild-type (WT), ratones knock-out (KO) a los que se les había eliminado de manera global las dos isoformas de KHK (KHK-A/C KO) y otros animales a los que sólo se les había anulado



la isoforma A (KHK-A KO). A diferencia de los ratones WT, los ratones KHK-A/C KO no mostraban preferencia por el agua endulzada con fructosa. Curiosamente, los ratones KHK-A KO se comportaron de manera similar a los ratones WT, mostrando un consumo incrementado de la fructosa líquida. Parecía, por tanto, que la falta de capacidad para metabolizar fructosa (observado en los ratones KO para las dos isoformas) ejercía una influencia negativa a la hora del consumo de la propia fructosa. De hecho, cuando la isoforma que faltaba era la A (KHK-A KO), la cual apenas cataliza la fructólisis, la ingesta de fructosa era igual de elevada que en los ratones WT. De acuerdo con esto, la fructosa urinaria estaba elevada en los ratones KHK-A/C KO alimentados con fructosa, ya que eran incapaces de metabolizarla, pero no así en los WT o KHK-A KO.

En otro estudio, en vez de eliminar la enzima de la fructolisis por ingeniería genética, la disminuyeron farmacológicamente. En el trabajo de Velázquez y col (2022), realizado durante tres meses, se administraba ácido bempedoico, un fármaco hipolipemiante, durante el último mes a ratas que llevaban dos meses tomando una dieta rica en grasa y fructosa (HFHFr). Tras el inicio del tratamiento con el fármaco, se observó una reducción significativa de la ingesta de fructosa. Coincidiendo con ello, la expresión de KHK, que había aumentado claramente con la dieta HFHFr, se redujo drásticamente con el tratamiento con ácido bempedoico, incluso por debajo de los niveles de los animales control. Esto sugiere que este fármaco puede tener un efecto específico en la reducción del consumo de fructosa debido a una alteración en el metabolismo de la fructosa. No obstante, surge la duda ¿la disminución farmacológica de KHK reduce la ingesta de fructosa o es la disminución del consumo de fructosa la que reduce la expresión de KHK?

Sin embargo, la fructosa rara vez se encuentra sola en los alimentos. Normalmente, está presente en combinación con glucosa, ya sea como sacarosa o como jarabe de maíz rico en fructosa (HFCS). En un estudio realizado por Andrés-Hernando y col (2020) comprobaron si el bloqueo de KHK también afectaba al consumo de dicha combinación de fructosa y glucosa y no sólo al de fructosa, como había descrito Ishimoto et al (2012). La adición de glucosa a la solución de fructosa aumentó notablemente la ingesta de líquido, incluso más que si la fructosa estaba sola, lo cual era consistente con el hecho de que la glucosa estuviera aumentando la absorción de fructosa. Sin embargo, los ratones con la eliminación global de las dos isoformas de KHK (KHK-A/C KO), volvieron a no mostrar un aumento de la ingesta, en este caso, de fructosa junto con glucosa. Ello indica que el metabolismo de la fructosa impulsa la ingesta de azúcares que contienen fructosa. Y, de nuevo, el efecto protector estaba mediado por KHK-C, ya que los ratones deficientes únicamente para la isoforma A de KHK (KHK-A KO) mostraron, como los WT, una ingesta elevada de azúcar.

3.2 Fructólisis hepática versus fructólisis intestinal

El estudio de Andrés-Hernando y col (2020) mostró, además, que la delección de KHK tenía diferentes efectos según el tejido: la delección de KHK específica en el hígado no reducía ni el consumo ni la preferencia por fructosa, mientras que la



deleción de KHK exclusivamente en el yeyuno conducía a una reducción de la ingesta de fructosa. Esto sugiere que el metabolismo intestinal es el verdadero motor de la ingesta.

En dicho estudio, los ratones control preferían las soluciones de HFCS al agua potable (curiosamente, con mayor preferencia por las concentraciones más bajas de azúcar). Por el contrario, los ratones que tenían falta de KHK específicamente en el intestino mostraron una ingesta mínima de HFCS (en cualquiera de las concentraciones probadas, al 10 o al 30%), lo que indicaría que el metabolismo de la fructosa en el intestino de los ratones influye notoriamente en la preferencia por el sabor dulce. Es más, en un experimento de preferencia de elección con dos botellas (una conteniendo agua y la otra la mezcla de glucosa y fructosa), los ratones control mostraron una preferencia claramente mayor por el azúcar que los ratones deficientes en la KHK intestinal, lo que respalda aún más la idea de que la falta de KHK en el intestino reduce significativamente la preferencia de los ratones por los edulcorantes añadidos. El razonamiento de estos autores para explicar cómo la fructoquinasa intestinal es capaz de regular la preferencia por el azúcar, estaba relacionada con el hecho de que la glucosa es capaz de estimular la preferencia por el azúcar a través de una señalización postgástrica (Sclafani y Ackroff, 2012), por lo que la falta de conversión de fructosa en glucosa a través del metabolismo intestinal podría estar afectando a la baja la ingesta de azúcar.

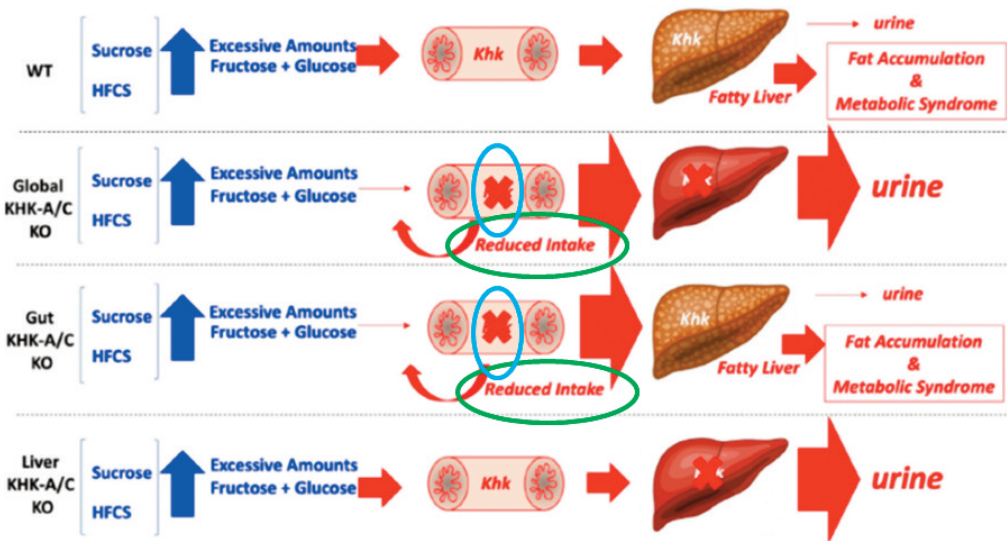


Figura 3. La falta de KHK específicamente en el hígado no reduce el consumo de fructosa, mientras que la deficiencia de KHK exclusivamente en el intestino conlleva una reducción de la ingesta de fructosa. Adaptada de Andrés-Hernando (2020).

Por otro lado, *Glut5* es el transportador de fructosa más importante en el intestino, y su falta se ha asociado con una malabsorción severa de fructosa. En el estudio de Andrés-Hernando (2020), tras la ingesta crónica de fructosa, la expresión de *Glut5* en el yeyuno tanto de ratones control como de ratones con la falta específica de KHK en el hígado aumentaba significativamente tanto a nivel de



ARNm como de proteína. Por contra, la expresión de *Glut5* en los ratones deficientes en *KHK* a nivel exclusivamente de intestino, se reducía marcadamente tras la exposición al azúcar. Esta observación sugiere que el metabolismo de fructosa y la presencia de *KHK* en el intestino son elementos clave para mantener la expresión de *Glut5* y una absorción adecuada de fructosa en ratones que consumen HFCS. Por lo tanto, la deficiencia de *KHK* específica del intestino podría provocar molestias gastrointestinales en ratones tras la ingesta de HFCS y ser esa la causa para una menor ingesta de fructosa por dichos animales.

En un estudio realizado por Jang et al (2020), crearon ratones transgénicos con sobreexpresión de *KHK-C* exclusivamente en el intestino y les ofrecieron agua enriquecida en sacarosa. Inesperadamente, los ratones transgénicos mostraron un consumo reducido de fructosa en comparación con los ratones control. La aversión a la fructosa es un síntoma clásico de intolerancia hereditaria a la fructosa que es debido a un fallo en la actividad enzimática aldolasa B, lo que provoca la acumulación de fructosa-1-fosfato (F1P). Una mayor actividad intestinal de *KHK-C*, primera enzima de la vía fructolítica, podría inducir un desequilibrio entre la producción de F1P y los pasos posteriores de la fructólisis, como es el catalizado por la aldolasa B. De hecho, de acuerdo con esto, observaron una acumulación de F1P en el intestino de los ratones transgénicos después de la ingesta de fructosa. Por lo tanto, la actividad de los pasos posteriores de la fructólisis eran insuficientes para dar cuenta de la *KHK-C* tan elevada en los ratones transgénicos, lo que resultaba en la acumulación de F1P y la aversión a la fructosa que observaron.

Así pues, la ingesta y preferencia por el azúcar están claramente mediadas por el metabolismo intestinal de la fructosa y no tanto por el del hígado.

4. PAPEL DE FGF21 EN LA PREFERENCIA POR EL DULCE

El factor 21 de crecimiento de fibroblastos (FGF21) es una hormona inducida por diversas situaciones de estrés metabólico, como son las dietas cetogénicas o las ricas en carbohidratos, y regula la homeostasis energética. En humanos, diversos polimorfismos en el gen *FGF21* se han asociado con la preferencia por diferentes macronutrientes, ya sean carbohidratos, grasas o proteínas. En un estudio de Talukdar et al. (2016), en ensayos de preferencia entre dos botellas con agua y sacarosa al 3% o bien sacarina al 0,2%, utilizaron ratones *wild-type* (WT) frente a transgénicos (Tg) para *Fgf21* que expresaban concentraciones supra fisiológicas de dicha hormona. Los ratones WT mostraron una fuerte preferencia por beber agua endulzada con sacarosa o sacarina, mientras que los ratones transgénicos para *Fgf21* mostraron una drástica disminución en la preferencia por el dulce. Además, para determinar si FGF21 actúa sobre el sistema nervioso central (SNC) en la regulación de la preferencia por el dulce, administraron FGF21 recombinante o vehículo a ratones control o ratones que carecían específicamente de β -Klotho (receptor específico para FGF21) en el SNC. FGF21 suprimía drásticamente la preferencia por la sacarina en ratones control, pero no tenía efecto alguno en ratones deficientes para el receptor de FGF21. Sin embargo, FGF21 no afectaba la preferencia por sabor graso ni amargo. Además, FGF21 disminuía la preferencia por el dulce tanto en roedores como en primates.



Es más, estos autores determinaron que FGF21 afectaba a la preferencia por el dulce a través de efectos sobre la señalización de la dopamina, aunque no encontraron a través de qué mecanismo FGF21 era capaz de reducir las concentraciones de dopamina. Por ende, dado que la señalización de la dopamina afecta al comportamiento frente al consumo de etanol, examinaron si FGF21 también afectaba la preferencia por el alcohol y encontraron que, efectivamente, FGF21 suprimía la preferencia por el etanol.

En concordancia con estos resultados, von Holstein-Rathlou et al. (2016) mostraron que, en respuesta a la ingesta de carbohidratos, el hígado produce FGF21 para suprimir selectivamente el apetito por el azúcar actuando sobre el hipotálamo. El hígado, por tanto, funcionaría como un regulador post-ingesta en la preferencia por macronutrientes. Observaron que la ingesta de carbohidratos activaba en el hígado al factor de transcripción ChREBP o proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos, aumentando la producción hepática de FGF21. Por otro lado, la eliminación de FGF21 en ratones knockout aumentaba el consumo de sacarosa, mientras que la administración aguda o la sobreexpresión de FGF21 suprimía la ingesta de azúcar y edulcorantes no calóricos. Este eje hormonal hígado-cerebro representa probablemente un ciclo de retroalimentación negativa, ya que la producción hepática de FGF21 se eleva por la ingestión de sacarosa.

En el estudio de Andrés-Hernando (2020) también se evaluó tanto la expresión hepática de FGF21 como sus niveles plasmáticos. Observaron que en ratones WT la ingesta de HFCS aumentaba tanto los niveles plasmáticos de FGF21 como en su expresión hepática. Por el contrario, en los ratones KHK-A/C KO global dicha regulación positiva se reducía sustancialmente. Es más, encontraron que FGF21 también estaba aumentado en el plasma de ratones expuestos al azúcar deficientes en KHK intestinal, pero no en los que carecían específicamente de la KHK hepática. Esto sugiere que la producción de FGF21 provocada por la ingesta del azúcar depende de la presencia de KHK en el hígado y del consecuente metabolismo hepático de la fructosa. Curiosamente, en este estudio, los niveles elevados de FGF21 no eran sinónimo de menor ingesta de HFCS, ya que en los ratones *knock-out* para KHK intestinal sí que se observaba esa correlación, pero no así en los WT. Y lo mismo podía decirse para el caso de los ratones KHK-A/C KO global en los que una ingesta reducida de fructosa coexistía con niveles bajos de FGF21. Según este estudio entonces, FGF21 no siempre influye de manera clara en la preferencia por el dulce.

5. PAPEL DE LA PROGRAMACIÓN FETAL EN LA INGESTA DE FRUCTOSA POR LA DESCENDENCIA

A pesar de todas las evidencias científicas sobre los efectos negativos de la ingesta de fructosa, el consumo de bebidas azucaradas y otros alimentos que contienen fructosa añadida no está contraindicado durante la gestación ni durante la lactancia.



Para estudiar dicha situación, en nuestro laboratorio disponemos de un “modelo animal de programación fetal” inducida por la ingesta materna de fructosa en el que hemos podido constatar que las características del síndrome metabólico aparecen en la descendencia de manera natural o bien de manera inducida, tras tomar fructosa o una dieta occidental (Fauste y col, 2024). En un experimento similar a este, ratas gestantes eran separadas en dos grupos: uno control (sin azúcar suplementario) y un grupo suplementado con fructosa (fructosa) durante la gestación. Después del nacimiento, tanto las madres como sus crías se mantuvieron con agua sin aditivos. Cuando los descendientes macho tenían 3 meses de edad, se sometieron a un nuevo tratamiento dietético durante 21 días. La progenie macho de madres de control y la de madres alimentadas con fructosa (madres-fructosa) se separaron en tres grupos experimentales: control (C, agua sin aditivos), fructosa (F) y tagatosa (T), todos los azúcares añadidos al 10% en peso/vol en el agua potable. La tagatosa es un epímero de la fructosa que nos serviría para demostrar si los efectos observados eran específicos de la fructosa.

5.1 Fructólisis intestinal

Lo primero que pudimos observar es que, como era de esperar, la ingesta de líquido aumentaba drásticamente cuando el agua contenía fructosa (Figura 4). Sin embargo, eso no ocurría cuando estaba endulzada con tagatosa, aunque tenga un poder edulcorante similar al de la sacarosa. Otro resultado inesperado fue observar que los descendientes de madres que tomaron fructosa durante la gestación consumían menos fructosa líquida que la progenie de las madres control. Por tanto, aprovechamos estos resultados para intentar buscarles alguna relación con la fructólisis (o tagatólisis, en el caso de la tagatosa) y los niveles de FGF21 en plasma. Interesantemente, tanto la expresión génica (ARNm) intestinal de la KHK como el resto de los genes de la fructólisis (AldoB y TKFC) presentaban el mismo perfil que la ingesta de fructosa. Esto es, aumentada en los grupos que tomaban fructosa líquida, aunque en menor medida en la progenie proveniente de madres-fructosa. Estos resultados estarían en consonancia con los de Andrés-Hernando y col (2020) o Jang et al (2020), en los cuales la disminución de KHK y de fructólisis intestinal reducían la ingesta de fructosa. Inesperadamente, los descendientes que tomaron tagatosa líquida (que ingerían menos líquido que incluso los controles) presentaban un aumento de la expresión génica intestinal tanto en la KHK como en el resto de los pasos de la fructólisis. Este hecho estaría de acuerdo con lo observado por Jang et al (2020) que mostraban cómo un aumento de la fructólisis intestinal reducía el consumo de fructosa. Dado que se sabe que la tagatosa utiliza la misma ruta que la fructosa para ser metabolizada, un aumento de la tagatólisis estaría disminuyendo la ingesta de tagatosa. Pero ¿por qué? En este caso parece que los siguientes pasos al catalizado por la KHK de la tagatólisis (AldoB y TKFC) también se encuentran aumentados, por lo que no habría acumulación de tagatosa-1P. No obstante, se sabe que la aldolasa B escinde de manera más ineficiente y lenta la tagatosa que la fructosa, por lo que sí podría estar dándose dicha acumulación de tagatosa-1-P y ser la causante de esa aversión por la tagatosa.

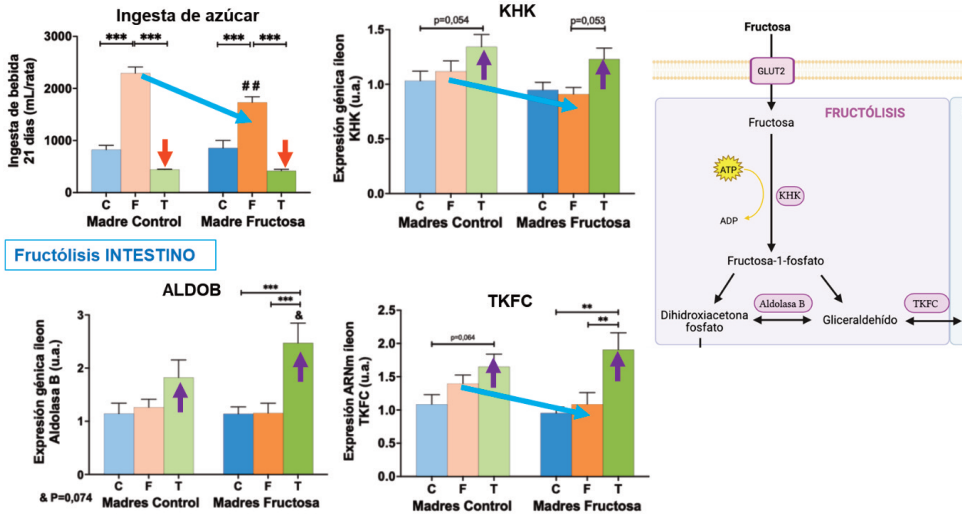


Figura 4. Efecto de la ingesta materna de fructosa en la fructólisis intestinal y la ingesta de azúcar de la progenie. Cantidad de líquido ingerido y niveles de ARNm intestinal de los genes KHK, AldoB y TKFC de la progenie control (C, barra azul), alimentada con fructosa (F, barra naranja) o suplementada con tagatosa (T, barra verde) de madres control (panel izquierdo) o madres-fructosa (panel derecho). Los asteriscos denotan una diferencia significativa entre los grupos de descendientes con una dieta diferente, pero provenientes de la misma dieta materna. Las almohadillas señalan una diferencia significativa entre grupos de descendientes con la misma dieta, pero provenientes de diferente dieta materna. Inserto: pasos principales de la fructólisis. KHK: cetohecoquinasa; AldoB: aldolasa B; TKFC: trioquinasa y FMN ciclasa.

5.1 FGF21

Con respecto al hígado, encontramos nuevos resultados curiosos y diferentes según el azúcar de que se tratase. La producción hepática de FGF21 inducida por fructosa y sus niveles plasmáticos, así como la fructólisis hepática, eran directamente proporcionales a la cantidad de azúcar ingerida (Figura 5). Dado que se ha descrito que mayores niveles de FGF21 producen menor ingesta de azúcar, se puede afirmar que la fructólisis hepática (KHK) sí que regula la producción de FGF21, pero no queda claro si esta hormona regula, a su vez, la ingesta de fructosa.

Curiosamente, el aumento en la producción hepática de FGF21 (tanto a nivel de ARNm como de plasma) observado en los animales que consumían tagatosa no estaba relacionado con su metabolismo hepático (tagatólisis), dado que la expresión de la KHK no cambiaba con respecto a los grupos control. Posiblemente, algún producto del activo metabolismo intestinal generado por la tagatosa (Figura 4) que estuviera llegando al hígado fuera el responsable de la inducción en la producción de FGF21. En este caso y de acuerdo con lo descrito por Talukdar et al (2016) y von Holstein-Rathlou et al (2016), unos niveles elevados de FGF21 en plasma sí que provocaban una menor ingesta de azúcar.

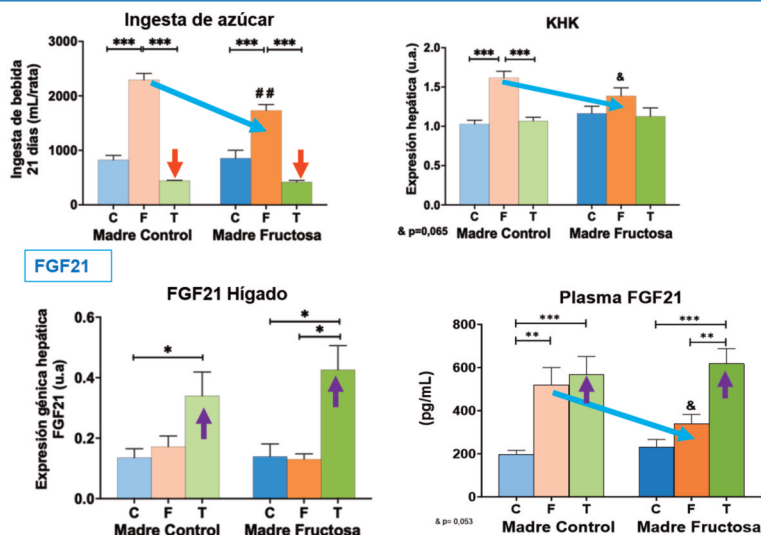


Figura 5. Efecto de la ingesta materna de fructosa en los niveles de FGF21 y la ingesta de azúcar de la progenie. Cantidad de líquido ingerido; niveles de ARNm hepático de los genes KHK y FGF21; y niveles plasmáticos de FGF21 de la progenie control (C, barra azul), alimentada con fructosa (F, barra naranja) o suplementada con tagatosa (T, barra verde) de madres control (panel izquierdo) o madres-fructosa (panel derecho). Los asteriscos denotan una diferencia significativa entre los grupos de descendientes con una dieta diferente, pero provenientes de la misma dieta materna. Las almohadillas señalan una diferencia significativa entre grupos de descendientes con la misma dieta, pero provenientes de diferente dieta materna. KHK: cetoheixoquinasa; FGF21: factor 21 de crecimiento de fibroblastos.

6. CONCLUSIONES

En la ingesta y la preferencia por el dulce:

- La fructólisis intestinal está más implicada que la hepática.
- La fructólisis hepática influye en la producción de FGF21, pero FGF21 tiene un papel ambiguo.
- El tipo de azúcar es un parámetro determinante.

Agradecimientos

Si algún mérito he hecho para ser ponente de las V Jornadas científicas del IEA de la USP-CEU, estoy seguro de que se lo debo al equipo de investigación (NUTRIPRO) del que formo parte: Elena, Paola, Maribel y Made. ¡Qué haría sin ellas! ¡Muchas gracias a mi familia científica!

Y, por supuesto, a las que formaron parte del grupo, pero que ya marcharon: Lourdes, Silvia y Cristina. Y cómo no, gracias a nuestros alumnos de los TFGs: Toni, Ana, Raquel, y tantos otros.

Este trabajo ha sido financiado por fondos del Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN): PID2020-118054RB-I00/AEI/10.13039/501100011033, PID2023-152756OB-I00/AEI/10.13039/501100011033.



Elena Fauste ha disfrutado y Madelín Pérez-Armas disfruta de una beca FPU de MCIN.

Muchas gracias a Luis Fernando, Antonio y Marta por su invitación a impartir esta ponencia.

7. REFERENCIAS

1. Andres-Hernando A, Orlicky DJ, Kuwabara M, Ishimoto T, Nakagawa T, Johnson RJ, Lanaspá MA. (2020) Deletion of fructokinase in the liver or in the intestine reveals differential effects on sugar-induced metabolic dysfunction. *Cell Metab.* 32(1):117-127.e3. DOI:10.1016/j.cmet.2020.05.012.
2. Faruque S, Tong J, Lacmanovic V, Agbonghae C, Minaya DM, Czaja K. (2019) The dose makes the poison: sugar and obesity in the United States - a review. *Pol J Food Nutr Sci.* 69(3):219-233. DOI:10.31883/pjfn/110735.
3. Fauste E, Panadero MI, Pérez-Armas M, Donis C, López-Laiz P, Sevillano J, Sánchez-Alonso MG, Ramos-Álvarez MP, Otero P, Bocos C. (2024) Maternal fructose intake aggravates the harmful effects of a Western diet in rat male descendants impacting their cholesterol metabolism. *Food Funct.* 15(11):6147-6163. DOI:10.1039/d4fo01466a.
4. Frezza C. (2024) Fructose: the sweet(er) side of the Warburg effect. *Cell Death Differ* 31, 1395-1397. DOI:10.1038/s41418-024-01395-2.
5. Henderson YO, Bithi N, Link C, Yang J, Schugar R, Llarena N, Brown JM, Hine C. (2021) Late-life intermittent fasting decreases aging-related frailty and increases renal hydrogen sulfide production in a sexually dimorphic manner. *Geroscience.* 43(4):1527-1554. DOI:10.1007/s11357-021-00330-4.
6. Ishimoto T, Lanaspá MA, Le MT, García GE, Diggie CP, Maclean PS, Jackman MR, Asipu A, Roncal-Jimenez CA, Kosugi T, Rivard CJ, Maruyama S, Rodríguez-Iturbe B, Sánchez-Lozada LG, Bonthron DT, Sautin YY, Johnson RJ. (2012) Opposing effects of fructokinase C and A isoforms on fructose-induced metabolic syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 109(11):4320-5. DOI:10.1073/pnas.1119908109.
7. Jang C, Wada S, Yang S, Gosis B, Zeng X, Zhang Z, Shen Y, Lee G, Arany Z, Rabinowitz JD. (2020) The small intestine shields the liver from fructose-induced steatosis. *Nat Metab.* 2(7):586-593. DOI:10.1038/s42255-020-0222-9.
8. Lustig RH. (2020) Ultraprocessed food: Addictive, toxic, and ready for regulation. *Nutrients* 12, 3401. DOI:10.3390/nu12113401.
9. Rodrigo S, Fauste E, de la Cuesta M, Rodríguez L, Álvarez-Millán JJ, Panadero MI, Otero P and Bocos C. (2018) Maternal fructose induces gender-dependent changes in both LXR α promoter methylation and cholesterol metabolism in progeny. *J Nutr Biochem.* 61:163-172.
10. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Martín F, Bugianesi E, Soria B. (2023) Nutrition could prevent or promote non-alcoholic fatty liver disease: an opportunity for intervention. *BMJ* 383:e075179. DOI:10.1136/bmj-2023-075179.
11. Sclafani A, Ackroff K. (2012) Role of gut nutrient sensing in stimulating appetite and conditioning food preferences. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 302(10):R1119-33. DOI: 10.1152/ajpregu.00038.2012.



12. Slade E, Williams L, Gagnon J. (2018) Hydrogen sulfide suppresses ghrelin secretion in vitro and delays postprandial ghrelin secretion while reducing appetite in mice. *Physiol Rep* 6(19), e13870, DOI:10.14814/phy2.13870.
13. Talukdar S, Owen BM, Song P, Hernandez G, Zhang Y, Zhou Y, Scott WT, Paratala B, Turner T, Smith A, Bernardo B, Müller CP, Tang H, Mangelsdorf DJ, Goodwin B, Kliewer SA. (2016) FGF21 regulates sweet and alcohol preference. *Cell Metab.* 23(2):344-349. DOI:10.1016/j.cmet.2015.12.008.
14. Thompson MD, DeBosch BJ. (2021) Maternal fructose diet-induced developmental programming. *Nutrients* 13, 3278. DOI:10.3390/nu13093278.
15. Velázquez AM, Bentanachs R, Sala-Vila A, Lázaro I, Rodríguez-Morató J, Sánchez RM, Laguna JC, Roglans N, Alegret M. (2022) KHK, PNPLA3 and PPAR as novel targets for the anti-steatotic action of bempedoic acid. *Biomedicines* 10(7):1517. DOI:10.3390/biomedicines10071517.
16. von Holstein-Rathlou S, BonDurant LD, Peltekian L, Naber MC, Yin TC, Claflin KE, Urizar AI, Madsen AN, Ratner C, Holst B, Karstoft K, Vandenbeuch A, Anderson CB, Cassell MD, Thompson AP, Solomon TP, Rahmouni K, Kinnamon SC, Pieper AA, Gillum MP, Potthoff MJ. (2016) FGF21 mediates endocrine control of simple sugar intake and sweet taste preference by the liver. *Cell Metab.* 23(2):335-43. DOI:10.1016/j.cmet.2015.12.003.