



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

**FACULTADES DE CIENCIAS QUÍMICAS,
INGENIERÍA Y MEDICINA**

**PROGRAMA MULTIDISCIPLINARIO DE POSGRADO EN
CIENCIAS AMBIENTALES**

**EVALUACIÓN DE JARABE DE MAGUEY
MEZCALERO (*Agave salmiana*) EN RATAS
DIABÉTICAS**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS AMBIENTALES

PRESENTA:

ING. LUCÍA GABRIELA GARCÍA PEDRAZA

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. BERTHA IRENE JUÁREZ FLORES

COMITÉ TUTELAR:

DR. JUAN MANUEL PINOS RODRÍGUEZ

DR. JESÚS FLAVIO MARTÍNEZ MORALES



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTADES DE CIENCIAS QUÍMICAS,
INGENIERÍA Y MEDICINA

PROGRAMA MULTIDISCIPLINARIO DE POSGRADO EN
CIENCIAS AMBIENTALES

EVALUACIÓN DE JARABE DE MAGUEY
MEZCALERO (*Agave salmiana*) EN RATAS
DIABÉTICAS

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS AMBIENTALES

PRESENTA:

ING. LUCÍA GABRIELA GARCÍA PEDRAZA

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. BERTHA IRENE JUÁREZ FLORES

SINODALES:

PRESIDENTE:

DRA. BERTHA IRENE JUÁREZ FLORES

SECRETARIO:

DR. JESÚS FLAVIO MARTÍNEZ MORALES

VOCAL:

DR. JUAN ROGELIO AGUIRRE RIVERA

Proyecto realizado en:

Instituto de Investigación de Zonas Desérticas y Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina, ambos de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Con financiamiento de:

El Fondo Mixto Gobierno del Estado de San Luis Potosí- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) SLP-2002-C01-3790.

Beca-Tesis del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT): 190537.

La maestría en Ciencias Ambientales recibe apoyo a través del Programa de Fortalecimiento al Posgrado Nacional (PIFOP-SEP)

AGRADECIMIENTOS

Mis padres, hermanos y familia, por brindarme siempre su apoyo y cariño.

Ing. Christian Michel Cuello por su gran ayuda y, sobre todo, por estar a mi lado.

Dra. Bertha Irene Juárez Flores, por su apoyo, motivación y confianza.

Dr. Juan Manuel Pinos Rodríguez, Dr. Jesús Flavio Martínez Morales, Dr. Juan Rogelio Aguirre Rivera y Dra. Martha Eugenia Santoyo Pérez, por su asesoría y ayuda.

Q.F.B. Alicia Quintana González, Ing. Juan Antonio Rendón Huerta, Srta. Claudia Rivera Montoya, por su colaboración en la parte experimental.

Todas aquellas personas que me guiaron, apoyaron y dieron su confianza durante la realización de este trabajo.

Contenido

	Página
Índice de cuadros	iii
Índice de figuras	iv
Resumen	1
1. Introducción	3
1.1. Antecedentes	3
1.2. Justificación	6
1.3. Hipótesis	6
1.4. Objetivos	6
1.4.1. Objetivo general	6
1.4.2. Objetivos específicos	6
1.5. Literatura citada	8
2. Efectos en la salud de regímenes alimentarios altos en fructosa	9
2.1. Introducción	9
2.2. Metabolismo energético	11
2.2.1. Carbohidratos	11
2.2.1.1. Estado posprandial	12
2.2.1.2. Estado en ayuno	14
2.2.2. Lípidos	15
2.2.2.1. Los lípidos como reservas energéticas	15
2.2.2.2. Digestión y absorción de los lípidos	15
2.2.2.3. Transporte de los lípidos a los tejidos: lipoproteínas	16
2.2.3. Regulación hormonal	17
2.2.4. Estado de estrés metabólico producido por diabetes	19
2.3. Consumo de fructosa	21
2.3.1. Fuentes naturales	21
2.3.2. Jarabes ricos en fructosa	21
2.4. Absorción y metabolismo de la fructosa	24
2.5. Efectos en la salud	26
2.5.1. Obesidad	26
2.5.2. Dislipidemia	28
2.5.2.1. Hipertrigliceridemia	28
2.5.2.2. Hígado graso no alcohólico	30
2.5.3. Resistencia a la insulina	31
2.5.4. Glucosilación no enzimática	34
2.5.5. Efecto pro-oxidativo	36
2.5.6. Control glucémico	37
2.6. Conclusiones	41
2.7. Literatura citada	44
3. Jarabe de <i>Agave salmiana</i> rico en fructosa mantiene los parámetros bioquímicos de ratas diabéticas y las protege de esteatosis hepática	54
3.1. Resumen	55
3.2. Introducción	56
3.3. Materiales y métodos	58

3.4.	Resultados y discusión	61
3.5.	Conclusiones	70
3.6.	Literatura citada	71
4.	Conclusiones generales.....	84

Índice de cuadros

Cuadro 1. Efecto de la fructosa en la ganancia de peso.	50
Cuadro 2. Efecto de la fructosa en la concentración de lípidos.....	52
Cuadro 3. Efecto de la fructosa en la sensibilidad a la insulina.....	53

Índice de figuras

Figura 1. Ganancia de peso corporal ($[\text{peso final} - \text{peso inicial}] * 100 / \text{peso inicial}$) de ratas diabéticas y no diabéticas que consumieron jarabe de maguey mezcalero por seis semanas.	74
Figura 2. Consumo total de alimento de ratas diabéticas y no diabéticas que recibieron jarabe de maguey mezcalero por seis semanas.	75
Figura 3. Efecto del jarabe de maguey mezcalero en la concentración de glucosa en el suero sanguíneo de ratas diabéticas y no diabéticas.	76
Figura 4. Efecto del jarabe de maguey mezcalero en la concentración de colesterol en suero sanguíneo de ratas diabéticas y no diabéticas.	77
Figura 5. Efecto del jarabe de maguey mezcalero en la concentración de triglicéridos en el suero sanguíneo de ratas diabéticas y no diabéticas.	78
Figura 6. Efecto del jarabe de maguey mezcalero sobre la concentración de hemoglobina glucosilada A1c de ratas diabéticas y no diabéticas.	79
Figura 7. Efecto del jarabe de maguey mezcalero sobre la concentración de albúmina (en la orina de 24 horas) de ratas diabéticas y no diabéticas.	80
Figura 8. Efecto del jarabe de maguey mezcalero sobre la concentración de creatinina (en la orina de 24 horas) de ratas diabéticas y no diabéticas.	81
Figura 9. Microfotografía del hígado de ratas no diabéticas alimentadas con jarabe de maguey.	82
Figura 10. Microfotografía del hígado de ratas diabéticas alimentadas con jarabe de maguey.	83

Resumen

Los magueyes (plantas del género *Agave*) se distribuyen en el continente americano desde Estados Unidos hasta Colombia y han sido utilizados por los pobladores de estas regiones desde por lo menos hace 10,000 años. Entre los múltiples usos que se le han encontrado está el alimentario, que en gran medida se basa en la utilización variada de su savia rica en azúcares (principalmente fructooligosacáridos); con ella se elaboran diversos productos como pulque, aguardientes y jarabe de maguey. Éste último es obtenido tras la concentración térmica de la savia, dando como resultado un líquido denso, con alta concentración de fructosa (65 a 75%) y gran poder edulcorante. En años recientes se han comercializado un buen número de marcas de jarabe de maguey, publicitados como edulcorantes adecuados para personas diabéticas. Estudios realizados en modelos animales y en humanos, asocian raciones altas en fructosa con la aparición de problemas metabólicos, como ganancia de peso, dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión. El objetivo de este estudio fue evaluar cambios metabólicos y morfológicos (en hígado) de ratas diabéticas y no diabéticas suplementadas con jarabe de maguey mezcalero potosino (*Agave salmiana*). Las dosis experimentales evaluadas fueron: 0.0, 0.5, 2.0 y 5.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso; el jarabe se administró diariamente durante seis semanas. Se analizaron los siguientes parámetros bioquímicos: glucosa, colesterol, triglicéridos, hemoglobina glucosilada A_{1c}, albúmina y creatinina. Los animales fueron sacrificados para realizar la evaluación morfológica del hígado, el cual fue extraído y procesado con la técnica habitual para microscopía óptica hasta inclusión en parafina. Los resultados de las evaluaciones bioquímicas fueron analizados estadísticamente con el procedimiento mixed para mediciones repetidas (SAS, versión 8.0). El consumo de jarabe de maguey no provocó alteraciones en la concentración de los parámetros metabólicos de las ratas no diabéticas; en el caso de las ratas diabéticas, el jarabe tuvo un efecto hipoglucemiante con las tres dosis evaluadas, y las concentraciones de colesterol, triglicéridos, albúmina y creatinina, no se modificaron con las dosis menores que

5.0 g. El grupo experimental de ratas no diabéticas, con todas las dosis administradas, mostró la morfología normal de hígado. Por su parte, en el grupo experimental de animales diabéticos, los tratamientos control (0.0 g) y 0.5 g, mostraron las alteraciones hepáticas típicas de individuos diabéticos; mientras que en los tratamientos de 2.0 y 5.0 g, las alteraciones morfológicas mostraron notable mejoría y se asemejaron al grupo control de ratas no diabéticas. La evaluación morfológica del hígado permitió conocer la acción hepatoprotectora del jarabe de maguey mezcalero en las dosis 2.0 y 5.0 g; sin embargo, son necesarios más estudios para identificar los compuestos en el jarabe que provocan este efecto, así como las vías metabólicas que lo producen.

1. Introducción

1.1. Antecedentes

Las plantas del género *Agave* son conocidas comúnmente como magueyes y se distribuyen en el continente americano desde Estados Unidos hasta Colombia. Comprenden aproximadamente 200 especies, que a pesar de su morfología similar, poseen ciertas peculiaridades individuales (Granados, 1993; Aguirre *et al.*, 2001). El maguey mezcalero (*Agave salmiana*) tiene un tallo grueso y corto, sobre el que se insertan en espiral las hojas (o pencas) ya desplegadas que le dan forma de roseta. Las pencas son color verde mate, carnosas, rígidas, en forma de lanza, con espinas laterales triangulares y con una espina terminal recta y rígida; miden de 1.0 a 2.0 m de longitud y hasta 0.4 m de ancho; en el centro de la planta, las hojas sin desplegar forman un cono. El escapo floral (o quiote), mide de 6 a 10 m y está cubierto de brácteas grandes y triangulares; su inflorescencia es una panícula piramidal que ocupa de un tercio a la mitad del quiote. El maguey mezcalero es propio de lugares con climas que van del semiseco (BS₁) al seco (BS₀) y se le encuentra en los pisos de valle rocoso, laderas de cerro y en bajadas o abanicos aluviales (Aguirre *et al.*, 2001).

El maguey ha sido utilizado desde por lo menos hace 10,000 años por los pobladores de sus regiones de distribución, quienes a lo largo del tiempo le han dado múltiples usos. Ha sido utilizado, entre otras cosas, como alimento (tallo, base de pencas, pencas, escapo floral y flores), forraje (pencas y raspadura de tallo maduro), barrera agrícola (planta completa), fuente de fibras textiles (pencas), en la construcción (pencas y quiote), con fines religiosos (espinas y savia) y como planta de ornato (Aguirre *et al.*, 2001).

Los magueyes almacenan carbohidratos (principalmente inulina) en sus tallos y parte basal de sus pencas, los cuales utilizan en su período reproductivo único, tras del cual muere. Si la planta es tratada adecuadamente, las reservas se concentran en su tallo y pueden ser aprovechadas (Aguirre *et al.*, 2001). Una importante parte del uso alimentario de esta planta, se basa en la utilización de dichos carbohidratos de reserva, lo cual puede realizarse principalmente de dos

maneras: mediante recolecta de la sabia o mediante el exprimido de los tallos recolectados y cocidos (jugos de tallo). El aguamiel es consumido directamente como bebida hidro energética o utilizado para la elaboración de pulque (considerado como la bebida procedente del maguey más antigua y con más tradición), atoles y jarabe de maguey. Por su parte, los jugos de tallo son la materia prima de las bebidas alcohólicas destiladas de maguey (que adquieren diferentes nombres de acuerdo con la especie de maguey y la región donde se realice: mezcal, tequila, bacanora, etc.) y, al igual que el aguamiel, son utilizados para elaborar jarabes (Sánchez, 1979; Aguirre *et al.*, 2001).

Si bien la elaboración de jarabes de maguey ha sido una práctica tradicional, en años recientes se ha comercializado un importante número de marcas de jarabe que han sido llamados “miel de maguey”. Estos productos son obtenidos tras la concentración térmica del aguamiel o de los jugos de tallo, lo cual provoca que los fructooligosacáridos que contienen se hidrolicen a moléculas de fructosa, dando como resultado un líquido denso, con alta concentración de fructosa (65 a 75%) y gran poder edulcorante (Sánchez, 1979). Varios de estos jarabes son publicitados como edulcorantes adecuados para ser consumidos por personas diabéticas.

La afirmación anterior se basa en el hecho de que, por su gran contenido de fructosa, el jarabe de maguey no eleva las concentraciones sanguíneas posprandiales de insulina y glucosa, como sucede con la glucosa y la sacarosa. Investigaciones realizadas en animales y en humanos señalan que el consumo de cantidades pequeñas de fructosa (<5.0 g/kg de peso) mejoran el control glucémico posprandial en situaciones de hiperglucemia, debido a que la fructosa estimula la actividad de la glucoquinasa (enzima que en el hígado estimula la recaptura de glucosa y la síntesis de glucógeno durante el período posprandial) (Shiota, 1998; Watford, 2002). La estimulación de la glucoquinasa por la fructosa, provoca la conversión de glucosa a glucógeno y con ello la captación hepática de más glucosa sanguínea, disminuyendo de esta manera la hiperglucemia (Watford, 2002). Sin embargo, el consumo de fructosa, sobre todo en cantidades grandes, también ha sido relacionado con la presencia de alteraciones metabólicas, como

hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión, arteriosclerosis, obesidad y diabetes, entre otras. La mayor parte de estos daños metabólicos son favorecidos por la capacidad lipogénica de la fructosa. Sin embargo, los estudios realizados al respecto, mencionan que los efectos metabólicos de la fructosa dependen de la dosis de fructosa ingerida, el estado patológico del individuo y la forma como se administra (pura, como parte de la sacarosa, como jarabes fructosados provenientes de almidón o como componente de la miel).

La diabetes es una enfermedad sistémica, crónico degenerativa, que se caracteriza por hiperglucemia crónica causada por deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos (NOM-015-SSA2-1994). La hiperglucemia lleva al individuo que la padece a complicaciones en los vasos pequeños del riñón y la retina, en los nervios y en los vasos grandes del corazón, las extremidades, el cerebro y el hígado (Herrera-Pombo, 2001). Una parte importante del tratamiento de la diabetes es el control nutricional, en el que los carbohidratos simples (entre los que se cuentan los edulcorantes) están restringidos. La presencia en el mercado de edulcorantes para diabéticos, ayuda a que estos enfermos tengan un régimen alimentario menos privativo y a que sea lo más parecido posible al de individuos sanos.

Estos antecedentes en conjunto, respaldan el planteamiento de la justificación, hipótesis y objetivos del presente estudio.

1.2. Justificación

Dado que el jarabe de maguey tiene un alto contenido de fructosa y que es ofrecido como un producto para diabéticos, es necesario evaluar las alteraciones metabólicas y celulares provocadas por su consumo en un modelo animal para diabetes.

Al ser las concentraciones sanguíneas de glucosa, colesterol, triglicéridos y hemoglobina glucosilada, parámetros utilizados habitualmente en el diagnóstico clínico de los pacientes diabéticos, serán utilizadas para evaluar el estado metabólico del modelo desarrollado. Por otra parte, riñón e hígado son dos de los órganos en los que más frecuentemente se observan las complicaciones tardías de la enfermedad. Se valoraran las concentraciones de albúmina y creatinina para conocer el grado de daño renal en los animales tratados, y se realizará un análisis morfológico con microscopía electrónica de su hígado.

1.3. Hipótesis

El consumo de jarabe de maguey mezcalero rico en fructosa no produce alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, ni en hígado de ratas con diabetes inducida tipo 2.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Evaluar alteraciones metabólicas y celulares en ratas con diabetes tipo 2, tras la administración de jarabe de maguey mezcalero durante seis semanas

1.4.2. Objetivos específicos

- 1) Reproducir el modelo experimental de diabetes tipo 2
- 2) Determinar peso corporal y concentraciones de glucosa, colesterol, triglicéridos, hemoglobina glucosilada A1c, albúmina y creatinina en ocho grupos experimentales:
 - a) Diabético, dosis 0.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso
 - b) Diabético, dosis 0.5 g de fructosa en jarabe/kg de peso

- c) Diabético, dosis 2.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso
- d) Diabético, dosis 5.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso
- e) No diabético, dosis 0.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso
- f) No diabético, dosis 0.5 g de fructosa en jarabe/kg de peso
- g) No diabético, dosis 2.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso
- h) No diabético, dosis 5.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso

3) Evaluar alteraciones morfológicas en el hígado de los grupos experimentales anteriores

1.5. Literatura citada

- Aguirre R., J. R; H. Charcas S. y J. L. Flores F. 2001. El maguey mezcalero potosino. Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Consejo Potosino de Ciencia y Tecnología. San Luis Potosí. 78 p.
- Granados S., D. 1993. Los agaves en México. Universidad Autónoma Chapingo. México. 31 p.
- Herrera P., J. L. 2001. Diabetes mellitus. Clasificación. Epidemiología. Microangiopatía. En: A. Jara A. (Ed.). Endocrinología. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España. pp. 457-463.
- Sánchez M., A. Los agaves de México en la industria alimentaria. 1979. Centro de Estudios Económicos y Sociales del Tercer Mundo. México D.F. 526 p.
- Shiota, M.; P. Galassetti; M. Monohan; D. W. Neal y A. D. Cherrington. 1998. Small amounts of fructose markedly augment net hepatic glucose uptake in the conscious dog. *Diabetes* 47: 867-873.
- Watford, M. 2002. Small amounts of dietary fructose dramatically increase hepatic glucose uptake through a novel mechanism of glucokinase activation. *Nutrition reviews* 60(8): 253-264.

2. Efectos en la salud de regímenes alimentarios altos en fructosa.

2.1. Introducción

Debido a su sistema de subsistencia de caza-recolección, el ser humano incluyó durante miles de años una proporción relativamente pequeña de fructosa (contenida en frutas y otros alimentos complejos) en su alimentación, frente a las cantidades altas de glucosa provenientes de la digestión de alimentos ricos en carbohidratos complejos; esta situación adaptó al organismo humano (específicamente al hígado) a tener un eficiente sistema homeostático para la glucosa, pero no para la fructosa (Basciano *et al.*, 2005). Esta tendencia en el consumo de fructosa, permaneció en épocas posteriores con el desarrollo de la agricultura primero y con la revolución industrial después, aun cuando la composición de las raciones alimentarias cambió en gran medida con la incorporación de productos lácteos, granos refinados, aceites vegetales refinados, sal, alcohol y sacarosa. Sin embargo, desde hace unas tres décadas el consumo de fructosa se incrementó enormemente (de 0.29 kg/persona/año en 1970, a 33.4 kg/persona/año en 2000) (Bray *et al.*, 2004). Este aumento se debió al uso de jarabe rico en fructosa, el cual ha sido agregado como edulcorante a una gran variedad de productos industrializados, como frutas enlatadas, mermeladas, jaleas, cereales, productos horneados, lácteos, refrescos y jugos de frutas (Basciano *et al.*, 2005). El cambio de hábitos alimentarios hacia el consumo de comidas procesadas ricas en lípidos y carbohidratos simples, ha hecho que los alimentos procesados antes mencionados se ingieran frecuentemente y en cantidades considerables. A la vez, también desde hace unas pocas décadas, se ha observado mayor incidencia de desórdenes metabólicos, como obesidad y diabetes. El afán por determinar las causas de este problema ha llevado a los investigadores a evaluar los factores que lo provocan y se ha señalado que además de las causas genéticas, existen factores ambientales, como el tipo de alimentación y la periodicidad e intensidad de la actividad física (Elliot *et al.*, 2002).

Los estudios epidemiológicos donde se correlaciona el régimen alimentario con la presencia de diabetes y obesidad en distintos grupos humanos, han destacado el papel importante que tiene el consumo de cantidades altas de carbohidratos simples, como la sacarosa y la fructosa, en este tipo de problemas. Esto ha provocado que un buen número de investigaciones se hayan centrado en los efectos negativos de la fructosa sobre el metabolismo de animales y humanos. Algunos de estos estudios han asociado las raciones altas en fructosa con la aparición de problemas metabólicos, como resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertensión, dislipidemia y obesidad (Elliot *et al.*, 2002; Basciano *et al.*, 2005; Gaby, 2005). Mientras que algunos otros han destacado que el consumo de fructosa tiene efectos positivos como la mejora del control glucémico en situaciones de hiperglucemia (Shiota *et al.*, 2002; Shiota *et al.*, 2005). Sin embargo, en general, puede decirse que los efectos metabólicos de este edulcorante dependen de la dosis ingerida y del estado patológico del individuo (Basciano *et al.*, 2005). En la presente revisión se analizan algunos trabajos realizados en torno a este tema.

2.2. Metabolismo energético

Los tejidos de un organismo diferenciado deben recibir combustibles que puedan utilizar en cantidades suficientes para satisfacer sus propias necesidades energéticas, de acuerdo con sus funciones especializadas. La producción de energía debe satisfacer necesidades muy variables en función de las tareas que desempeña el tejido, el grado de esfuerzo, el tiempo transcurrido tras la última ingestión de alimento y sobre todo, de la naturaleza química de las moléculas combustibles de la alimentación (Mathews *et al.*, 2002). Estas moléculas combustibles se clasifican, de acuerdo con sus características químicas y funcionales, en grupos nutrimentales, entre los que destacan por su importancia en el metabolismo energético, los carbohidratos y los lípidos.

2.2.1. Carbohidratos

Los carbohidratos son una parte esencial de la alimentación humana, pues su papel principal en el organismo es la generación de energía; sin embargo, también forman parte de algunos compuestos de naturaleza estructural y funcional (proteoglicanos, glucoproteínas y glucolípidos). Son compuestos de carbono, hidrógeno y oxígeno organizados primordialmente en la forma de grupos funcionales aldehído o cetona. De acuerdo con la complejidad de sus moléculas, los carbohidratos pueden clasificarse en monosacáridos, disacáridos o polisacáridos (Mataix y Sánchez, 2002).

Después de la digestión, los polisacáridos contenidos en los alimentos llegan al torrente sanguíneo en forma de los monosacáridos glucosa (principalmente), fructosa y galactosa; sin embargo, a partir de la glucosa se pueden sintetizar todos los derivados glucídicos necesarios en el organismo. De hecho, todos los carbohidratos contenidos en las raciones, son transformados en el hígado a intermediarios del metabolismo de la glucosa, la cual además es el único carbohidrato circulante en condiciones fisiológicas (Mataix y Sánchez, 2002).

2.2.1.1. Estado posprandial

Una vez absorbidas, la glucosa, fructosa y galactosa llegan al hígado por la vena porta. En condiciones normales, la glucosa es fosforilada por la glucoquinasa, una enzima de alta K_M (10 mM) activada por el sustrato y por la insulina. De esta forma, la glucosa sólo se metaboliza en el hígado si llega en cierta cantidad, pues de lo contrario, atraviesa los sinusoides hepáticos sin metabolizarse y se vierte directamente a la circulación sistémica y es utilizada por los demás tejidos (Mataix y Sánchez, 2002; Mathews *et al.*, 2002). En cambio, la galactosa y la fructosa son fosforiladas por quinatas específicas de baja K_M , lo cual asegura que sean metabolizadas en dicho órgano, pues sólo pasa a la circulación sistémica en condiciones límite de exceso (Mataix y Sánchez, 2002).

La glucosa-6-fosfato, producto de la fosforilación de la glucosa, tiene varias posibilidades metabólicas: glucogenogénesis, glucólisis, vía de las pentosas fosfato, y síntesis de UDP glucorónico. El glucógeno formado mediante la glucogenogénesis constituye la reserva de glucosa que se libera a la sangre en los períodos interdigestivos. La vía glucolítica en hígado funciona principalmente para la síntesis de triglicéridos (lipogénesis) que son enviados a los tejidos periféricos en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por su nombre en inglés: *very low density lipoproteins*); la lipogénesis hepática es cuantitativamente más importante que la que se realiza en el tejido adiposo, sólo que es en éste último donde se almacenan los triglicéridos (Cotran *et al.*, 2002; Mataix y Sánchez, 2002). Mediante la vía de las pentosas fosfato se obtienen coenzimas reducidas en forma de NADPH + H (equivalentes de reducción utilizados en la biosíntesis de ácidos grasos a partir del acetyl CoA), así como moléculas de ribosa-fosfato (utilizada en la formación de nucleótidos) (Mataix y Sánchez, 2002). El UDP glucorónico es empleado sobre todo para la conjugación de la bilirrubina, algunos catabolitos de hormonas esteroideas y compuestos extraños al organismo, como los fármacos (Mataix y Sánchez, 2002). En síntesis, la glucosa se utiliza fundamentalmente en el hígado para sintetizar dos materiales de reserva (glucógeno y triglicéridos) y para las conjugaciones metabólicas, aunque existen otras vías cuantitativamente menos importantes; por lo que, su destino

directamente energético en el hígado (ciclo tricarboxílico y cadena respiratoria) no es importante (Mataix y Sánchez, 2002).

La galactosa se convierte en el hígado en glucosa-1-fosfato, y se enlaza entonces con el metabolismo del glucógeno y con la glucólisis (Mataix y Sánchez, 2002). Por su parte, la fructosa se convierte en fructosa-1-fosfato y posteriormente se incorpora a la vía glucolítica a nivel de las triosas fosfato, para la síntesis de triglicéridos (lipogénesis); estos dos últimos azúcares pueden también originar derivados ácidos o aminados con destino a la formación de glucoproteínas (Mataix y Sánchez, 2002). Las rutas metabólicas específicas de la fructosa, así como su comportamiento en situaciones de exceso y su importancia en condiciones patológicas como la diabetes, se describirán más adelante.

El hígado es también capaz de metabolizar azúcares que con menor frecuencia llegan hasta él, como el sorbitol (polialcohol derivado de la glucosa utilizado frecuentemente como edulcorante), cuya absorción (a pesar de ser lenta) puede ser importante cuando se consume abundantemente; en los hepatocitos, este azúcar es transformado fácilmente a fructosa (mediante la actividad de la sorbitol deshidrogenasa) (Mataix y Sánchez, 2002).

En el tejido adiposo, la glucosa atraviesa la membrana por un mecanismo de transporte estimulado por la insulina y al igual que en los demás tejidos periféricos, la enzima fosforilante es la hexoquinasa (de amplia especificidad y baja Km), lo que facilita que sea metabolizado completamente en el margen de sus concentraciones fisiológicas; el destino principal de la glucosa en los adipositos es la síntesis de triglicéridos por una vía metabólica similar a la hepática (Mataix y Sánchez, 2002). En el sistema nervioso la glucosa no necesita de insulina para atravesar la membrana, es metabolizada por una hexoquinasa y es utilizada para obtener energía a través de la oxidación completa en el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria; el cerebro depende exclusivamente de glucosa en condiciones normales, mientras que en condiciones de ayuno prolongado es sustituida parcialmente por cuerpos cetónicos (Mataix y Sánchez, 2002). En el caso del músculo esquelético, el mecanismo de transporte de la glucosa es estimulado por insulina y es utilizada para sintetizar glucógeno, el cuál se

almacena; sin embargo, debido a que este tejido carece de la enzima glucosa-6-fosfatasa, la glucosa procedente de la reserva de glucógeno no puede convertirse en glucosa libre para ser exportada a otros tejidos, por lo que sólo es utilizada por las células musculares para obtener energía (Mataix y Sánchez, 2002).

2.2.1.2. Estado en ayuno

Los procesos metabólicos que se observan en la situación interdigestiva, están condicionados especialmente por la necesidad que tienen las neuronas de utilizar glucosa como único combustible metabólico; los demás tejidos también utilizan glucosa, algunos de forma exclusiva (células sanguíneas, médula renal y cristalino) y otros la consumen junto a diferentes metabolitos energéticos (Mataix y Sánchez, 2002). El consumo de glucosa por los tejidos periféricos hace que se produzca una disminución gradual de la glucemia tras el período posprandial; por consiguiente, el metabolismo hepático se adapta para enviar glucosa a la circulación sistémica (Mataix y Sánchez, 2002). De aquí el importante papel que juega este órgano en el control metabólico de los carbohidratos.

La provisión de glucosa se logra en primer lugar por la degradación del glucógeno, el cual es convertido primero en glucosa-6-fosfato y después en glucosa libre (gracias a la acción de la enzima glucosa-6-fosfatasa) (Mataix y Sánchez, 2002; Mathews *et al.*, 2002). La glucosa libre sale hacia el torrente sanguíneo para distribuirse en los tejidos que la requieren; dado que el hígado es el único tejido que posee glucosa-6-fosfatasa, sólo éste órgano puede proveer de glucosa a los tejidos requirentes durante el estado de ayuno (Mataix y Sánchez, 2002). Sin embargo, como la capacidad de reserva del glucógeno es limitada, en condiciones interdigestivas prolongadas debe formarse glucosa a partir de sustancias no glucocídicas (gluconeogénesis); el hígado puede sintetizar glucosa a partir de glicerol (que procede del tejido adiposo, por la hidrólisis de los triglicéridos almacenados), del lactato (procedente del músculo en ejercicio intenso y de los eritrocitos) y de algunos aminoácidos, especialmente la alanina (Mataix y Sánchez, 2002).

2.2.2. Lípidos

2.2.2.1. Los lípidos como reservas energéticas

La mayor parte de los lípidos en casi todos los organismos se encuentran en forma de triglicéridos, y el término grasa o grasa neutra se refiere a esta clase más abundante de lípidos; un mamífero contiene entre un 5% y un 25%, o más, de su peso corporal en forma de lípidos, y hasta un 90% de éstos en forma de triglicéridos. (Mathews *et al.*, 2002). La grasa es la principal forma de almacenar energía para la mayor parte de las células, dado que la energía metabólica liberada durante su oxidación es mayor que la de otros compuestos (Mathews *et al.*, 2002). Alrededor del 40% del valor calórico de las alimentaciones occidentales procede de las grasas, sin embargo la mayoría de los especialistas en nutrición recomiendan que este valor esté cerca del 25-30% para evitar problemas cardiovasculares, además de que el exceso de carbohidratos consumido que no puede metabolizarse ni almacenarse como glucógeno se convierte fácilmente en grasa (Mathews *et al.*, 2002).

Gran parte de la energía procedente de la degradación de las grasas se obtiene mediante la oxidación de los ácidos grasos que las forman; este tipo de oxidación constituye la principal fuente de energía para muchos tejidos animales (Mathews *et al.*, 2002). El cerebro no es capaz de utilizar los ácidos grasos como aporte energético importante, por lo que tiene un requerimiento muy específico de glucosa; no obstante, en condiciones de inanición, al reducirse las concentraciones de glucosa en sangre, el cerebro puede adaptarse al empleo de una clase de compuestos relacionados con los lípidos, que se denominan cuerpos cetónicos (Mathews *et al.*, 2002).

2.2.2.2. Digestión y absorción de los lípidos.

Los triglicéridos proceden de tres orígenes principales: 1) la alimentación, 2) la biosíntesis de novo, en especial en el hígado, y 3) las reservas existentes en los adipositos (Mathews *et al.*, 2002). El principal problema al que deben hacer frente los animales en la digestión, absorción y transporte de los lípidos procedentes de la alimentación es la insolubilidad de estas sustancias en los

medios acuosos. Por lo que la acción de las sales biliares (sustancia detergentes que se sintetizan en el hígado y se almacenan en la vesícula biliar) es esencial para su digestión absorción a través de la mucosa intestinal. Por otro lado, el problema del transporte por la sangre y la linfa se resuelve, en parte, con la formación de complejos de los lípidos con proteínas para formar unos compuestos solubles denominados lipoproteínas (Mathews *et al.*, 2002). Los productos de la digestión de los lípidos comprenden una mezcla de glicerol, ácidos grasos libres, monoacilgliceroles y diacilgliceroles, los cuáles una vez absorbidos por la mucosa intestinal, se reconvierten en triglicéridos; menos del 10% de los triglicéridos originales permanece sin hidrolizar. Los triglicéridos van a parar al sistema linfático formando complejos con proteínas para dar lugar a las proteínas llamadas quilomicrones, que son básicamente gotas de aceite recubiertas por lípidos más polares y una capa externa de proteínas que ayuda a dispersar y a hacer soluble la grasa para su transporte a los tejidos; estas proteínas son también transportadores del colesterol del alimento. En general, las grasas que contienen cantidades considerables de ácidos grasos insaturados, como los ácidos oleico y linoléico, que tienden a ser líquidas a la temperatura corporal, se absorben con relativa facilidad, mientras que los lípidos que contienen mayoritariamente ácidos grasos saturados, como los ácidos palmítico y estéarico, se digieren y absorben más lentamente (Mathews *et al.*, 2002).

2.2.2.3. Transporte de los lípidos a los tejidos: lipoproteínas

Los quilomicrones son tan sólo una de las clases de lipoproteínas que se encuentran en el torrente sanguíneo; estos complejos desempeñan un papel esencial en el transporte de los lípidos hacia los tejidos, ya sea para el almacenamiento de energía o para su oxidación, por lo que los lípidos libres son casi todos indetectables en el torrente sanguíneo (Mathews *et al.*, 2002).

Se han descrito diversas familias de las lipoproteínas, cada una de las cuales desempeña funciones concretas en el transporte de lípidos, se clasifican en función de su densidad, contienen apoproteínas (cadenas polipeptídicas) características y poseen una composición lipídica distintiva (Mathews *et al.*, 2002). La clasificación estándar de las lipoproteínas incluye, por orden creciente de

densidad: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), y lipoproteínas de alta densidad (HDL); algunos esquemas de clasificación establecen que hay dos tipos de HDL y, además existe una lipoproteína cuantitativamente menor llamada VHDL (Mathews *et al.*, 2002). En conjunto, las lipoproteínas ayudan a mantener solubilizados unos 500 mg de lípidos totales en cada 100 ml de sangre humana, tras la digestión y absorción al torrente sanguíneo del contenido de una comida. De estos 500 mg, alrededor de unos 120 mg son triglicéridos, 220 mg colesterol y 160 mg fosfolípidos (Mathews *et al.*, 2002).

Los quilomicrones constituye la forma en que se transporta la grasa del alimento desde el intestino a los tejidos periféricos, especialmente el corazón, el músculo y el tejido adiposo; las VLDL, por su parte, desempeñan un papel comparable para los triglicéridos sintetizados en el hígado.

2.2.3. Regulación hormonal

El mantenimiento de las concentraciones de glucosa en sangre en un intervalo estrecho, es de gran importancia en los organismos animales; por un lado, para permitir el funcionamiento correcto del sistema nervioso (principalmente) y por otro, evitar los daños graves causados por la hiperglucemia en diversos órganos. Las concentraciones de glucosa varían en función del estado de ingesta; varias horas después de una comida, la concentración normal de glucosa en el ser humano es de aproximadamente 80 mg/dL de sangre; inmediatamente después de una comida, esa concentración puede aumentar hasta 120 mg/dL; es entonces cuando comienzan a funcionar los mecanismos homeostáticos que promueven la captación de glucosa por las células de diferentes tejidos, para su funcionamiento (Mathews *et al.*, 2002). De la misma manera, cuando la concentración de glucosa disminuye varias horas después del consumo de alimento, se activan otros mecanismos que originan la liberación de glucosa a partir de las reservas de glucógeno en las células de algunos tejidos y de la gluconeogénesis. Son tres las hormonas principales que participan en la regulación de la concentración de glucosa sanguínea; la insulina impulsa la captación y uso de la glucosa, mientras que el glucagón y la adrenalina provocan

el aumento de su concentración en sangre (Mathews *et al.*, 2002). La insulina es una proteína que se sintetiza en las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, las cuáles detectan las concentraciones de glucosa y segregan insulina cuando los niveles son altos. Liberada en el torrente sanguíneo y recibida por células sensibles a ella, la insulina impulsa la captación de sustratos combustibles, el almacenamiento de combustibles y la biosíntesis de macromoléculas (Mathews *et al.*, 2002). El glucagón es un péptido sintetizado en las células A del páncreas; estas células detectan la concentración de glucosa en páncreas y liberan la hormona en respuesta a las concentraciones bajas (Mathews *et al.*, 2002). Tanto la síntesis como la liberación de glucagón son controladas por la insulina. El glucagón actúa principalmente en las células hepáticas y, en menor medida, en los adipositos. La adrenalina es liberada por la médula suprarrenal en respuesta a las concentraciones bajas de glucosa sanguínea.

Después de una comida que contiene carbohidratos, se eleva la concentración de glucosa en sangre, lo que estimula la secreción de insulina y suprime la secreción de glucagón; estos efectos estimulan simultáneamente la captación de glucosa por el hígado, la síntesis de glucógeno e inhiben la glucogenólisis; también se estimula la síntesis de ácidos grasos (para su transporte posterior al tejido adiposo en forma de triglicéridos en lipoproteínas de muy baja densidad), mediante la activación de la acetil-CoA carboxilasa (Mathews *et al.*, 2002). En el tejido adiposo, las concentraciones altas de intermediarios glucolíticos y de ácidos grasos, estimulan la formación de triglicéridos (Mathews *et al.*, 2002). En el músculo, el aumento de la captación de glucosa provoca la síntesis y almacenamiento de glucógeno (Mathews *et al.*, 2002).

Varias horas después, cuando la concentración de glucosa comienza a disminuir, los procesos citados se invierten. La secreción de insulina se hace más lenta y la de glucagón aumenta (Mathews *et al.*, 2002). El glucagón promueve en los hepatocitos un aumento del AMP cíclico, lo que resulta en cascadas metabólicas que favorecen la glucogenólisis e inhibe la síntesis de glucógeno; el cAMP también activa la hidrólisis de la fructosa-2,6-bisfosfato, que impide la glucólisis y activa la gluconeogénesis (Mathews *et al.*, 2002). En el tejido adiposo

el glucagón promueve la movilización de los triglicéridos para producir glicerol y ácidos grasos; lo anterior mediante la fosforilación de la lipasa promovida por el cAMP (Mathews *et al.*, 2002).

En el músculo, la adrenalina activa la adenilato ciclasa, con la activación simultánea de la glucogenólisis y la inhibición de la síntesis de glucógeno; también estimula la degradación de los triglicéridos en el tejido adiposo, lo que aporta combustible al músculo, por lo que se reduce la captación de glucosa por el músculo (Mathews *et al.*, 2002). La adrenalina inhibe también la síntesis de insulina y estimula la del glucagón; estos efectos tienden a elevar la producción de glucosa y su liberación por el hígado; a diferencia del glucagón, la adrenalina tiene efectos de duración corta (Mathews *et al.*, 2002).

2.2.4. Estado de estrés metabólico producido por diabetes

La diabetes es una enfermedad sistémica, crónica degenerativa, que se caracteriza por hiperglucemia crónica causada por deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los carbohidratos, proteínas y lípidos (NOM-015-SSA2-1994). La hiperglucemia lleva al individuo que la padece a complicaciones en los vasos pequeños del riñón y la retina, en los nervios y en los vasos grandes del corazón, las extremidades y el cerebro (Herrera-Pombo, 2001). Las principales formas de la diabetes son la tipo 1 y la tipo 2. La diabetes tipo 1 se debe a la destrucción de las células beta que lleva al déficit absoluto de insulina y suele desarrollarse durante la infancia, se hace evidente y grave durante la pubertad y los pacientes dependen de la administración de insulina para su supervivencia (Herrera-Pombo, 2001; Cotran *et al.*, 2002). La diabetes tipo 2 es la forma más común de la enfermedad (90% de los casos diagnosticados de diabetes) comprende aquellas formas en que se combinan el déficit de insulina y la resistencia a ésta en los tejidos periféricos, predominando esta última (Herrera-Pombo, 2001; Cotran *et al.*, 2002).

La insensibilidad de los tejidos (muscular, hepático o adiposo) a la acción de la insulina (resistencia a la insulina), es acompañada de hipersecreción compensadora de insulina (hiperinsulinemia); estos dos estados afectan numerosos parámetros (Campillo, 2001). La incapacidad de metabolizar la glucosa

puede provocar intolerancia a la glucosa y diabetes. La hiperinsulinemia favorece la hipertensión diastólica, posiblemente por actuación de la insulina a nivel renal y/o incrementa la actividad simpática; también favorece la obesidad (principalmente de tipo androide), altera los lípidos plasmáticos (reducción del colesterol HDL y aumento de lipoproteínas LDL y triglicéridos), favorece la arteriosclerosis y altera la coagulación. A todo este conjunto de alteraciones que pueden tener como causa común la resistencia a la insulina se les engloba bajo la denominación de síndrome X, síndrome plurimetabólico o síndrome de resistencia a la insulina. (Campillo, 2001). La alta incidencia de este síndrome en los últimos años ha provocado que se le catalogue como epidemia y que sea el objeto de un gran número de investigaciones, las cuáles lo han correlacionado fuertemente con el cambio de hábitos alimentarios y de actividad física saludables a regímenes altos en lípidos y carbohidratos y sedentarismo.

2.3. Consumo de fructosa

2.3.1. Fuentes naturales

La fructosa es un monosacárido utilizado como edulcorante por su característica de ser el carbohidrato más dulce, incluso más que la sacarosa. Se encuentra de forma natural y en pequeñas proporciones en frutos, algunas verduras y en la miel de abeja (junto a la glucosa); además de que algunos otros carbohidratos complejos contenidos en los alimentos, proporcionan cantidades pequeñas de ella tras la digestión (Mayes, 1993; Mataix y Sánchez, 2002). Por miles de años, debido a su sistema de subsistencia de caza-recolección, el ser humano incluyó en sus raciones alimentarias una proporción relativamente pequeña de fructosa (contenida en frutas y otros alimentos complejos), frente a las cantidades altas de glucosa provenientes de la digestión de alimentos ricos en carbohidratos complejos. Esta situación adaptó al organismo humano (específicamente al hígado) a tener un eficiente sistema homeostático para la glucosa, pero no para la fructosa (Basciano *et al.*, 2005; Cordain *et al.*, 2005).

2.3.2. Jarabes ricos en fructosa

Los jarabes ricos en fructosa (HFS, por sus iniciales en inglés: *High Fructose Syrup*) son obtenidos a partir de la sacarosa o almidón contenidos en distintos vegetales, principalmente el maíz. Están compuestos de fructosa, glucosa y pequeñas cantidades de oligosacáridos; su proporción de fructosa va del 40% al 90%, pero predominan en el mercado los que contienen de 42% a 55% (Hanover y White, 1993). Estos jarabes son utilizados en la industria de los alimentos para mejorar atributos físicos y funcionales (dulzura, potencia del sabor, humectación, desarrollo de color y sabor, disminución del punto de congelación y estabilidad osmótica) de alimentos y bebidas, como frutas enlatadas, mermeladas, jaleas, cereales, productos horneados, lácteos, refrescos y jugos de frutas; además, la cristalización del jarabe de fructosa ha permitido su utilización en productos farmacéuticos (Hanover y White, 1993).

El almidón es un polímero de glucosa almacenado en vegetales como los cereales, granos y verduras. El refinamiento del maíz para obtener almidón

comenzó en Estados Unidos en la época de la guerra civil. En 1866 se descubrió que el almidón podía convertirse en glucosa y en 1882 se produjo el “azúcar refinado de maíz”. El descubrimiento de que el almidón podía ser despolimerizado para obtener glucosa, convirtió a esta última en una alternativa a la sacarosa; sin embargo, su dulzura relativa menor y algunas de sus propiedades físicas y funcionales, no lograron que compitiera con ésta (Mayes, 1993). Más tarde este proceso industrial avanzó enormemente con la introducción de la hidrólisis enzimática y en 1921 se logró la purificación y cristalización de la glucosa; fue en este punto donde la industria de edulcorantes a partir del almidón, logró competir en los mercados reservados para la sacarosa (Gross *et al.* 2004). El siguiente paso en el desarrollo de la industria fue la isomerización de glucosa a fructosa mediante catálisis enzimática, lo que permitió la obtención de jarabe rico en fructosa con dulzura relativa equivalente a la de la sacarosa. La producción comercial de jarabe de maíz alto en fructosa comenzó en 1967, cuando el contenido de fructosa se elevó a 15%; después de esto, modificaciones en el proceso lograron obtener 42%, 55% y hasta 90% de fructosa (Gross *et al.* 2004). Sus atributos de alta dulzura relativa, manejo fácil y bajo costo, permitieron que tuviera una aceptación enorme entre los industriales de alimentos y bebidas (Mayes, 1993).

Aún cuando en diversas partes del mundo el HFS es obtenido también de la sacarosa de la remolacha azucarera y del almidón de arroz, trigo, tapioca y papas, el almidón de maíz es el más utilizado con este propósito; lo anterior se debe al bajo costo de su materia prima (el maíz) (Mayes, 1993). La producción de HFS implica las siguientes etapas de proceso: 1) molienda húmeda del maíz para extraer el almidón; 2) sacarificación y licuefacción para hidrolizar el polímero almidón al monómero glucosa; 3) isomerización para convertir la glucosa en fructosa; y 4) fraccionamiento para aumentar la concentración de fructosa (Mayes, 1993).

Los HFS son fabricados y utilizados en un buen número de países en el nivel mundial, pero es Estados Unidos quien produce y consume la mayor proporción. En 1990 producía el 70.8% del total mundial y utilizaba 5448 millones

de kilogramos, le seguía Asia, que producía el 20% y consumía casi 900 millones de kilogramos. El nivel de consumo de HFS en Estados Unidos aumentó en las pasadas tres décadas, excediendo con mucho el incremento en consumo de otro alimento o grupo de alimento. La adición de HFS a la mayoría de los productos mencionados arriba, comenzó en Estados Unidos aproximadamente en 1970, cuando representaba 1% de los edulcorantes utilizados en la industria de alimentos y a partir de entonces ha ido en aumento, al grado de que actualmente representa el 42% (Bray *et al.*, 2004). Debido al cambio de hábitos alimentarios, en las últimas décadas ha aumentado el consumo de los alimentos endulzados con HFS, sobre todo de las bebidas carbonatadas, calculándose que en Estados Unidos el consumo calórico de este edulcorante creció de 0.29 kg/persona/año en 1970, a 33.4 kg/persona/año en 2000 (Bray *et al.*, 2004; Gaby *et al.*, 2005). En contraste, el consumo de fructosa contenido en frutas y verduras es de sólo 15 g/día (Gaby *et al.*, 2005).

2.4. Absorción y metabolismo de la fructosa

El interés de conocer las propiedades metabólicas de la fructosa en el organismo humano ha incrementado desde hace algunas décadas debido al mayor consumo de alimentos endulzados con ella (principalmente en la forma de HFS) y su correlación con el aumento de la incidencia de diversas alteraciones metabólicas que desencadenan serios padecimientos crónicos como obesidad, diabetes, hipertensión, entre otras (Mayes, 1993). Cuando se examinan las rutas metabólicas de la fructosa, se pueden entender algunos de los efectos positivos y negativos que se atribuyen a su consumo en exceso (Basciano *et al.*, 2005). Casi todos los impactos metabólicos de la fructosa se deben a dos factores: su captación rápida en el hígado y su incorporación a las rutas metabólicas de glucólisis y gluconeogénesis, en el nivel de las triosas fosfato, después de haber evitado el principal paso de regulación de la glucólisis (Mayes, 1993).

La fructosa es absorbida en duodeno y yeyuno por un proceso de difusión facilitada no dependiente de sodio. Una proporción de fructosa (10% a 20%) se transforma en el enterocito en glucosa y lactato, lo que disminuye su concentración en la célula y establece un gradiente químico favorable a la absorción, el resto (80% a 90%) es absorbida intacta (Mataix y Sánchez, 2002; Gaby *et al.*, 2005).

La fructosa absorbida, al igual que los demás monosacáridos resultantes de la digestión de los carbohidratos complejos, es llevada al hígado por la vena porta (Elliott *et al.*, 2002; Mathews *et al.*, 2002; Gaby *et al.*, 2005). En el hígado la fructosa es rápidamente fosforilada por la enzima fructoquinasa para formar fructosa 1-fosfato; esta enzima es prácticamente específica para la fructosa, debido a que es una cetoheptonoquinasa y la fructosa es la única cetoheptosa de importancia fisiológica contenida en las raciones alimentarias; a esto se debe la habilidad del hígado para fosforilar la mayor parte de la fructosa que llega a él (Mayes, 1993). A su vez, la fructosa 1-fosfato es hidrolizada por la enzima aldolasa B y convertida en gliceraldehído y dihidroxiacetona fosfato, intermediarios glucolíticos; otra enzima que participa en las rutas metabólicas para la fructosa, es la trioquinasa, que cataliza la fosforilación del gliceraldehído a gliceraldehído 3-

fosfato, también intermediario glucolítico (Mayes, 1993; Mathews *et al.*, 2002). En este punto, el metabolismo de la fructosa coincide con el de la glucosa y a partir de aquí son prácticamente similares (Mayes, 1993). Sin embargo, es muy importante notar que el metabolismo de la fructosa llegó a este punto sin pasar por el lugar de control homeostático catalizado por la enzima fosfofructoquinasa por el que sí transita el metabolismo de la glucosa (Mayes, 1993; Mathews *et al.*, 2002; Basciano *et al.*, 2005). Lo anterior provoca que la fructosa se metabolice fácil y rápidamente hasta llegar al nivel de las triosas fosfato y así proporcionar sustrato para las rutas metabólicas que parten de aquí: glucólisis, glucogenogénesis, gluconeogénesis, lipogénesis y posiblemente esterificación de ácidos grasos (Mayes, 1993; Mathews *et al.*, 2002; Elliot *et al.*, 2002). Por lo cual, los principales productos del metabolismo de la fructosa en el hígado son glucosa, glucógeno y lactato; sin embargo, pequeñas cantidades son oxidadas a dióxido de carbono y cuerpos cetónicos o convertidas a triglicéridos (Mayes, 1993; Elliot *et al.*, 2002). Según Mayes (1993), diversos estudios realizados tanto en animales como en humanos, han demostrado que, en estado de ayuno, aproximadamente el 66% de la fructosa ingerida es convertida a glucosa, hasta un 25% en lactato y 8% en glucógeno; además se ha detectado el aumento en las concentraciones de algunos intermediarios metabólicos como glucosa 1-fosfato, fructosa 1-fosfato, glicerol 3-fosfato, fructosa 2,6-bisfosfato, piruvato, ATP y fosfato orgánico.

Solo una proporción de fructosa es liberada al torrente sanguíneo después del proceso metabólico en el hígado. La concentración de fructosa sanguínea en ayuno es hasta de 1 mg/dL en humanos; sin embargo, cuando se administra fructosa oralmente en dosis que van de 18 g (0.25g/kg de peso) a 100 g, la concentración sanguínea incrementa en forma de dosis-respuesta para dar valores que van de 4.5 a 13.0 mg/dL (Gaby, 2005). Las concentraciones sanguíneas de fructosa también aumentan después del consumo de sacarosa, sin embargo, este incremento es de 36% a 41% menor que después de un consumo equivalente de fructosa (Gaby, 2005).

2.5. Efectos en la salud

Es generalmente reconocido que el consumo excesivo de cualquier carbohidrato refinado no es recomendable, debido a que proporcionan “calorías vacías” y sustituyen el consumo de otros alimentos que suministran nutrientes esenciales, lo que puede llevar a obesidad y a alta incidencia de caries dental (Watford, 2002; Gaby, 2005). Sin embargo, a diferencia de la sacarosa, la fructosa ha sido recomendada por algunos nutricionistas como una fuente segura de azúcares para enfermos diabéticos y para ser incluidos en productos dietéticos, debido a que no requiere de insulina para ser captada por las células y a que su consumo no altera la concentración de glucosa sanguínea (Watford, 2002; Gaby, 2005).

Al ser uno de los edulcorantes más utilizados, la fructosa ha sido objeto de un buen número de trabajos de investigación que evalúan su papel en afectaciones metabólicas. Estos estudios han distinguido entre efectos positivos en el corto plazo y efectos negativos por su uso crónico en el largo plazo. Los efectos negativos a largo plazo pueden incluir cambios en la digestión, absorción, concentraciones hormonales, apetito y en el metabolismo hepático, lo que lleva al desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares (Elliot *et al.*, 2002; Basciano *et al.*, 2005; Gaby, 2005). Mientras que los efectos positivos se refieren a la mejoría del control glucémico y de la tolerancia a la glucosa en situaciones de hiperglucemia, cuando la fructosa se consume en cantidades pequeñas.

2.5.1. Obesidad

Como se explicó anteriormente, el consumo de fructosa provoca poca o ninguna secreción de insulina, lo que se debe a que las bajas concentraciones del transportador de fructosa GLUT5 en las células β del páncreas, no las estimula para liberar la hormona (Elliot *et al.*, 2002; Bray *et al.*, 2004; Basciano *et al.*, 2005). La menor concentración de insulina sanguínea tras el consumo de fructosa se ha relacionado con el aumento en el consumo de alimentos y con ello un mayor ingreso de energía en el organismo, ganancia de peso y obesidad (Elliot *et al.*,

2002; Bray *et al.*, 2004; Basciano *et al.*, 2005). Lo anterior se debe al papel que la insulina tiene en la inhibición del consumo de alimentos; por una lado, actúa directamente sobre el sistema nervioso central al inhibir el consumo, y por otro, estimula la secreción de leptina, hormona que actúa como un “lipostato” e impide la deposición de lípidos en los adipositos y con ello frena el consumo (Mathews *et al.*, 2002; Bray *et al.*, 2004). De esta manera, una baja concentración sanguínea de insulina después del consumo de fructosa, se ha asociado con menores concentraciones de leptina y con mayor consumo de alimento (Bray *et al.*, 2004; Basciano *et al.*, 2005).

Según algunas revisiones publicadas (Elliot *et al.*, 2002; Basciano *et al.*, 2005; Gaby, 2005), la ganancia de peso provocada por el consumo de fructosa en altas cantidades ha sido comprobada claramente en modelos animales y, en menor medida, en humanos, sobre todo en estudios epidemiológicos. Sin embargo, es curioso que en tales trabajos de revisión sean pocas las citas de investigaciones realizadas en animales que documenten la ganancia de peso. Cuando en la presente revisión se analizaron trabajos para documentar el efecto general de la fructosa sobre la salud, la mayor parte de los que registraron el comportamiento del peso corporal, señalan que el consumo de fructosa no alteró este parámetro (Cuadro 1).

Teff *et al.* (2004) evaluaron el comportamiento de las concentraciones sanguíneas de glucosa, insulina y leptina en mujeres que consumieron bebidas endulzadas con glucosa o con fructosa (30% del consumo calórico total). Cuando las mujeres consumieron las bebidas con fructosa, las concentraciones de glucosa, insulina y leptina disminuyeron en un 47%, 65% y 24%, respectivamente (Teff *et al.*; 2004).

Por su parte, Rousseau *et al.* (2003), administraron un suplemento de fructosa (62% del contenido calórico total) durante cinco semanas a ratas sanas y registraron mayor ganancia de peso en ese grupo experimental, que el obtenido por ratas suplementadas con una mezcla isocalórica de almidón-sacarosa. Tordoff y Alleva (1990) señalan que el consumo por tres semanas de 1150 g de bebida carbonatada endulzada con HFS (18% del contenido calórico total), incrementó

significativamente el consumo de alimentos y el peso corporal de hombres y mujeres, comparado con el consumo de la misma cantidad de bebida endulzada con aspartame.

La mayor parte de los trabajos que relacionan el consumo de fructosa con aumento de peso, son estudios de tipo epidemiológico, en donde se analizan los hábitos alimentarios y algunas variables como peso corporal, índice de masa corporal, mediante aplicación de cuestionarios o entrevistas periódicas durante un cierto lapso de tiempo, que va, según los objetivos planteados para cada investigación, de algunos meses hasta 10 o 15 años. Los resultados de estos trabajos señalan que el consumo de fructosa en la forma de HFS, en bebidas carbonatadas sobre todo, ha provocado aumento de peso y obesidad en los grupos estudiados (Gaby, 2005). Este comportamiento es atribuido tanto a la acción de la fructosa sobre las secreciones de insulina y leptina que estimulan el consumo de alimento, como al hecho de que el consumo extra de calorías provenientes de fructosa no es compensado con la disminución de consumo de energía de otras fuentes, provocando aumento del peso corporal (Basciano *et al.*, 2005). Bray *et al.* (2004) valoraron la relación entre el consumo de HFS y el desarrollo de obesidad en la población estadounidense en el período de 1967 a 2000. Analizaron los patrones de consumo de la población y los compararon con los registros de incidencia de obesidad; concluyen que el consumo de HFS tiene relación temporal con la epidemia de obesidad y que el consumo de bebidas endulzadas con HFS juega un papel importante.

2.5.2. Dislipidemia

2.5.2.1. Hipertrigliceridemia

Como se mencionó antes, el hígado es el órgano a donde llega la mayor parte de la fructosa ingerida, por lo que muchos de los efectos de este monosacárido en el metabolismo lipídico ocurren ahí, comprendiendo la lipogénesis y rutas de oxidación y esterificación de ácidos grasos (Mayes, 1993). La fructosa afecta el metabolismo de lípidos a diferentes niveles. Cuando es metabolizada hasta dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído, participa en la

síntesis de triglicéridos y fosfolípidos. También genera piruvato y lactato, los cuáles forman acetil-CoA, que es una fuente de carbono para el dióxido de carbono, ácidos grasos de cadena larga, cuerpos cetónicos y, nuevamente, triglicéridos (Mayes, 1993). Parks y Hellerstein (2000) señalan que la hipertrigliceridemia observada tras el consumo de carbohidratos, se debe tanto a la mayor síntesis de estos compuestos, como a una deficiencia en su transporte mediante las VLDL (Elliott *et al.*, 2002; Basciano *et al.*, 2005). Según Basciano *et al.* (2005), otra causa del aumento en la síntesis de triglicéridos también puede ser el aumento de la lipólisis en los depósitos grasos viscerales, lo que incrementa la disponibilidad de los ácidos grasos no esterificados y estimula la síntesis de triglicéridos, que son almacenados en forma de apolipoproteínas B (apoB) y secretados como VLDL.

Un aspecto importante es que todas estas rutas de síntesis, utilización, transporte y oxidación de lípidos están reguladas por un sistema complejo de enzimas celulares, que se ha comprobado son afectadas por el consumo excesivo de fructosa (Basciano *et al.*, 2005). Ejemplo de ello es el aumento en la expresión de la proteína tirosina fosfatasa, la cual eleva la actividad de SREBP-1 (*hepatic sterol regulatory element binding protein*), que es un factor de transcripción clave en la regulación de la síntesis de ácidos grasos y colesterol, por lo que su presencia en mayor cantidad eleva la síntesis de triglicéridos. Basciano *et al.* (2005) menciona algunos ejemplos de investigaciones que han comprobado la correlación positiva entre el consumo de fructosa y la concentración de SREBP-1, como la de Miyazaki *et al.* (2004, citado por Basciano *et al.*, 2005), que alimentó ratones con fructosa (60% del contenido calórico total).

Hay un buen número de estudios, sobre todo en modelos animales, que ponen en evidencia la capacidad de los regímenes alimentarios altos en fructosa para estimular la elevación de las concentraciones de triglicéridos (Cuadro 2) (Elliott *et al.*, 2002; Basciano *et al.*, 2005). La mayoría de ellos son estudios a corto plazo (dos a seis semanas), realizados en ratas sanas y con suplementos de fructosa de 21% a 65% del contenido calórico total. En esos regímenes

alimentarios, la fructosa incrementó significativamente la concentración plasmática de triglicéridos y en algunos de ellos no se afectaron los niveles de colesterol.

En la investigación de Teff *et al.* (2004), mencionada en la sección anterior, cuando las mujeres consumieron la bebida endulzada con HFS, presentaron concentraciones plasmáticas de triglicéridos significativamente mayores que cuando se sometieron al tratamiento control. Bantle *et al.*, 2000 evaluaron el efecto de un régimen alimentario que contenía 17% de su energía como fructosa, sobre los lípidos plasmáticos de 24 hombres y mujeres sanos. Concluyen que la fructosa provocó concentraciones de triglicéridos (en ayuno, posprandial y a lo largo del día) significativamente mayores que las registradas durante el consumo de glucosa, en hombres; y que los niveles de colesterol (total, HDL y LDL) no fueron alterados tanto en hombres como en mujeres.

2.5.2.2. Hígado graso no alcohólico

En estos escenarios, donde hay captación, síntesis y secreción excesivas de ácidos grasos en el hígado, las entradas son más que las salidas, ocurre esteatosis hepática o padecimiento del hígado graso no alcohólico (NAFLD por su nombre en inglés, *non-alcoholic fatty liver disease*) (Browning y Horton, 2004; Basciano *et al.*, 2005). NAFLD es un término clinopatológico que comprende un espectro de padecimientos desde una simple acumulación de triglicéridos en los hepatocitos (esteatosis hepática) hasta esteatosis hepática con inflamación (esteohepatitis), fibrosis y cirrosis; es diagnosticado en pacientes cuyo padecimiento hepático no puede ser relacionado con consumo excesivo de alcohol (Gaby, 2005). El exceso de acumulación de triglicéridos en hígado está asociado con algunas drogas, factores nutricionales y múltiples defectos genéticos del metabolismo energético; sin embargo, el desorden más comúnmente asociado con la esteatosis hepática es la resistencia a la insulina (Basciano *et al.*, 2005).

Varias investigaciones en modelos animales han relacionado el consumo en exceso de fructosa con la aparición de esteatosis hepática; no se conocen claramente los mecanismos que llevan a la esteatosis, pero se cree que están relacionados con la inducción enzimática microsomal, el mayor almacenamiento de lípidos, proliferación peroxisómica y con la hiperfunción debida a la excesiva

carga de trabajo al hígado (Basciano *et al.*, 2005; Gaby, 2005). En humanos no se ha determinado el grado en el que los regímenes ricos en fructosa pudieran estar contribuyendo a la alta incidencia de esteatosis hepática, pero se ha encontrado correlación entre el consumo de fructosa y el aumento de las concentraciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, utilizadas como parámetros de daño hepático (Gaby, 2005).

2.5.3. Resistencia a la insulina

Como ya se mencionó, la insulina tiene la función de impulsar la captación y almacenamiento de sustratos combustibles, así como la biosíntesis de macromoléculas en distintos tejidos (Mathews *et al.*, 2002). Ejemplos de estas funciones son la estimulación de captación de glucosa en músculo esquelético y en tejido adiposo, disminución de la producción de glucosa en hígado (mediante la inhibición de la glucogenólisis y la gluconeogénesis) e inhibición de la liberación de ácidos grasos no esterificados de tejido adiposo (mediante la disminución de la lipólisis) (Bessesen, 2001). La resistencia a la insulina consiste en la insensibilidad de los tejidos (muscular, hepático o adiposo) a la acción de la insulina, es frecuentemente observada en los pacientes con diabetes tipo 2 y es acompañada de hiperinsulinemia (Campillo, 2001). No se conoce con precisión el mecanismo que provoca esta insensibilidad, pero se tienen varias hipótesis; algunas de ellas proponen la influencia de factores ambientales y nutrimentales, por lo que un buen número de investigaciones se ha centrado en determinar el papel que juegan éstos (Campillo, 2001). El consumo de carbohidratos simples como la sacarosa y la fructosa, ha sido frecuentemente el foco de estas investigaciones (Daly, 2003).

El diagnóstico preciso de insulinoresistencia sólo puede hacerse en función de la sensibilidad a la insulina y se han desarrollado diversos métodos para medirla tanto en humanos como en animales (Bessesen, 2001; Campillo, 2001). Un primer grupo de estos métodos incluye aquellos en que se mide la concentración de insulina plasmática en ayuno o la relación entre ésta y la de glucosa (modelo homeostático); sin embargo, estas pruebas reflejan la acción de la insulina en un estado basal y la mayor parte de las acciones de la hormona son posprandiales (Bessesen, 2001; Campillo, 2001; Daly, 2003). Se han diseñado

algunos métodos para resolver este problema; Bergman *et al.* (1981, citado por Daly, 2003) desarrollaron el *minimal model*, que incluye pruebas de tolerancia a la glucosa junto con evaluación de la cinética de insulina y análisis por computadora. La técnica del clamp hiperinsulinémico es considerada como el método más sofisticado para valorar la sensibilidad a la insulina; consiste en la perfusión de insulina junto con una cantidad variable de glucosa para mantener la euglicemia; la variación de la cantidad necesaria de glucosa proporciona un índice de su utilización por los tejidos y por lo tanto de la sensibilidad de estos a la insulina (Daly, 2003). Métodos como el clamp hiperinsulinémico y estudios de señalización celular de insulina proporcionan información más detallada de lo que sucede dentro cada tejido, sin embargo son complicados y costosos y no son útiles en la práctica clínica y en investigaciones epidemiológicas a gran escala (Bessesen, 2001; Campillo, 2001).

La mayor parte de los estudios sobre el efecto del consumo de fructosa en la resistencia a la insulina se ha realizado en animales, casi siempre ratas, con suplementos de fructosa mayores al 21% del consumo calórico total y han concluido que el consumo de este edulcorante provoca disminución de sensibilidad a la insulina; incluso algunos de ellos son utilizados como modelos de hiperinsulinemia o insulinoresistencia (Cuadro 3). Luo *et al.* (1995), comprobaron que dosis altas de fructosa (62% del consumo calórico total en forma de fructosa) provocaron resistencia a la insulina en adipositos de ratas diabéticas y no diabéticas, en comparación con las concentraciones provocadas por glucosa y almidón.

Pocas investigaciones en humanos evalúan la sensibilidad a la insulina, debido al tiempo y recursos económicos requeridos; la mayoría de los estudios revisan la composición de los regímenes alimentarios y su relacionan con la incidencia de diabetes en los individuos estudiados por un período de tiempo considerable. Daly *et al.* (2003) concluyen que no hay evidencia firme que muestre que los humanos respondan de manera similar a los animales ante el consumo de fructosa, al menos en las dosis usadas en los estudios en humanos, y que las

dosis que muestran efectos negativos en animales difícilmente son ingeridas por humanos.

También se han encontrado relaciones entre este problema y las concentraciones sanguíneas altas de péptido-C y de homocisteína, por lo que en diversos estudios se ha evaluado la concentración de estos compuestos para conocer el efecto del consumo de cantidades altas de fructosa en la resistencia a la insulina (Basciano *et al.*, 2005). Wu *et al.* (2004) evaluaron la asociación del consumo de fructosa con la concentración del péptido C, en 1999 enfermeras sanas; la evaluación de la proporción de fructosa ingerida se realizó mediante la aplicación periódica de cuestionarios sobre hábitos alimentarios de 1976 a 1999. Estos autores encontraron que las mujeres que se ubicaron en el quintil mayor de consumo de fructosa, tuvieron concentraciones de péptido C 13.9% más altas que las que se ubicaron en el quintil menor; señalan que los consumos de fructosa mayores se deben en la mayoría de los casos al consumo de bebidas carbonatadas, por lo que alertan sobre el riesgo en el consumo de estos productos.

Basciano *et al.* (2005) señalan como otra posible causa de resistencia a la insulina, el que la fructosa afecta a ciertos mecanismos de acción de la insulina; como ejemplo señalan el hecho de que la autofosforilación estimulada por insulina se redujo en un 72% en hígado de ratas alimentadas con fructosa durante 28 días (Ueno *et al.*, 2000). Por su parte, Luo *et al.* (2005) estudiaron los mecanismos celulares de la inducción de resistencia a la insulina por consumo de dosis altas de fructosa, en ratas diabéticas y no diabéticas; su objetivo fue examinar la forma en que la fructosa afecta, en los adipositos, el transporte de glucosa dependiente de insulina, la oxidación y la recaptura de glucosa. Estos autores señalan que hubo menor recaptura de glucosa y menor producción de CO₂ proveniente de glucosa, en los animales alimentados con fructosa; mientras que el transporte de glucosa en los adipositos no se alteró. Señalan que es posible que la fructosa dañe el receptor de insulina o algún mecanismo en la cascada de acción desencadenada después de que la hormona entra a la célula, y que probablemente la concentración alta de triglicéridos tenga alguna relación con ello (Luo *et al.*, 1995).

2.5.4. Glucosilación no enzimática

La morbilidad asociada a la diabetes de larga evolución de cualquier tipo se debe a diversas complicaciones graves, principalmente microangiopatía, retinopatía y neuropatía. Pruebas experimentales y clínicas disponibles indican que tales complicaciones son consecuencia en gran medida de las alteraciones metabólicas provocadas por la hiperglucemia y que en la génesis de estas complicaciones intervienen principalmente dos procesos: glucosilación no enzimática e hiperglucemia intracelular con alteraciones de las vías de los polioles (Cotran *et al.*, 2002).

La glucosilación no enzimática es el proceso mediante el cual los azúcares reductores, como la glucosa y la fructosa, se unen químicamente al grupo amino de las proteínas sin intervención de enzimas (Cotran *et al.*, 2002; Gaby, 2005). Los azúcares reductores forman productos glucosilados químicamente reversibles con las proteínas (denominados bases de Schiff), los cuáles pueden reordenarse para formar productos glucosilados precoces más estables de tipo Amadori, también químicamente reversibles. Los productos de glucosilación precoz establecidos con el colágeno y otras proteínas de vida larga existentes en los tejidos intersticiales y en las paredes de los vasos sanguíneos, en lugar de disociarse, sufren una serie de lentos reordenamientos químicos para formar productos terminales de glucosilación avanzada irreversibles (AGE, por su nombre en inglés: *advanced glycosylation end products*), que se van acumulando en las paredes vasculares a lo largo de la vida (Cotran *et al.*, 2002). Los AGE poseen diversas propiedades químicas y biológicas potencialmente patógenas que contribuyen al desarrollo de las complicaciones tardías de la diabetes (Cotran *et al.*, 2002). La hemoglobina glucosilada (al igual que la fructosamina) es uno de los primeros productos obtenidos en las reacciones de glucosilación no enzimática de la glucosa, y dado que el grado de glucosilación no enzimática es directamente proporcional al valor de la glucemia, la concentración sanguínea de la hemoglobina glucosilada es utilizada como un marcador útil de la glucosa sanguínea (Levi y Werman, 1998; Cotran *et al.*, 2002).

El grado al que ocurra la glucosilación no enzimática depende tanto de la concentración como del grado de reactividad del azúcar reductor involucrado; aún cuando la concentración sanguínea de fructosa es mucho menor que la de glucosa, la fructosa es mucho más reactiva que la glucosa y participa en mayor medida en las reacciones de glucosilación (Gaby, 2005). McPerson *et al.* (1988) demostraron mediante experimentos *in vitro* que la glucosilación no enzimática de la hemoglobina provocada por la fructosa es 7.5 veces mayor que la que provoca la glucosa.

Levi y Werman (1998) evaluaron el efecto del consumo prolongado de fructosa sobre el proceso de glucosilación y algunas variables relacionadas con el envejecimiento, en ratas macho Sprague Dawley. Los animales fueron alimentados con alimento comercial para roedores durante un año y tuvieron libre acceso a una solución de 250 g/L de glucosa, sacarosa o fructosa. Al final del período de administración se evaluó, entre otros parámetros, la concentración de hemoglobina glucosilada y fructosamina para determinar la formación de productos tempranos de glucosilación, así como la fluorescencia de colágeno ligado a hueso, para determinar los productos finales de glucosilación avanzada. Ninguno de los azúcares valorados tuvo algún efecto sobre la concentración de glucosa sanguínea. Sin embargo, las concentraciones de hemoglobina glucosilada, fructosamina y colágeno fluorescente, fueron más altas en las ratas que consumieron fructosa, en comparación con las que consumieron glucosa, sacarosa o agua. Los autores concluyen que el consumo de fructosa a largo plazo provoca mayor formación de AGE y efectos adversos en el proceso normal de envejecimiento. Por su parte, Yadav *et al.* (2006), sometieron a ratas sanas a un régimen alto en fructosa (21% de contenido calórico total) con el fin de obtener un modelo de diabetes, entre otras variables midieron la concentración de hemoglobina glucosilada A_{1c}, que resultó ser 46% mayor que en los animales del grupo control sin tratamiento.

Sin embargo en un estudio posterior, Lingelbach *et al.* (2000) señalan que la fructosa por sí sola no provoca el aumento de la formación de AGE, si no que más bien ese proceso está relacionado con la cantidad de calorías ingeridas. La

investigación se realizó en ratas Fisher 344 que fueron alimentadas *ad libitum*, o de forma restringida, con una ración que contenía 60% de carbohidratos en la forma de almidón, glucosa, sacarosa, fructosa o glucosa-fructosa; el tiempo de experimentación fue de 6, 12 o 24 meses. La evaluación del proceso de glucosilación se realizó mediante la medición de hemoglobina glucosilada, fructosamina, fluorescencia de colágeno y pentosidina, entre otros parámetros. La fuente de carbohidratos tuvo poco efecto sobre el estrés glucémico y acumulación de AGE, mientras que la restricción de calorías provocó la disminución de las concentraciones de hemoglobina glucosilada y pentosidina.

También se ha valorado el riesgo del consumo de alimentos ricos en AGE (debido tanto a su contenido de proteínas y carbohidratos, como al procesamiento térmico a que son sujetos durante su elaboración) sobre el desarrollo o agravamiento de nefropatía. Koschinsky *et al.* (1997) determinaron la concentración de AGE en suero y orina en personas diabéticas con daño renal y en personas no diabéticas que consumieron huevo cocinado con 100 g de fructosa. Estos autores encontraron que el consumo de fructosa produjo mayor concentración de AGE en suero y orina, comparada con el desayuno que no incluyó fructosa; los pacientes diabéticos con daño renal que consumieron fructosa, tuvieron menor excreción de AGE que las personas no diabéticas. Concluyen que, dado el riesgo potencial que constituye la acumulación de AGE en el organismo de enfermos diabéticos, el consumo de alimentos con concentraciones altas de AGE podría empeorar el daño renal en ellos.

2.5.5. Efecto pro-oxidativo

Diversos estudios han demostrado que el consumo de altas cantidades de fructosa tiene efecto pro oxidativo en ratas, debido a que la fructosa altera negativamente el equilibrio entre la producción de radicales libres y la defensa antioxidante, provocando que los lípidos sean más susceptibles a la peroxidación (Busserolles *et al.*, 2003). Ratas alimentadas durante cuatro semanas con raciones que contenían 65% de carbohidratos en forma de fructosa, presentaron mayores concentraciones plasmáticas y mayor excreción en orina de sustancias tiobarbitúricas reactivas (TBARS), que es un parámetro para medir la peroxidación

de lípidos (Busserolles *et al.*, 2003). En el mismo estudio se señala que el consumo de fructosa disminuye la relación vitamina E/triglicéridos, lo que deja a estos compuestos lipídicos susceptibles a la peroxidación. El efecto pro-oxidativo de la fructosa se ha atribuido al daño que este azúcar provoca en la absorción y utilización del cobre, que a su vez afecta la actividad de la enzima superóxido dismutasa (Busserolles *et al.*, 2003).

Busserolles *et al.* (2002, 2003) valoraron también el efecto antioxidante de fructooligosacáridos libres y presentes en miel de abeja. Estos autores suplementaron con estos compuestos las raciones alimentarias ricas en fructosa de ratas y encontraron que los fructooligosacáridos protegieron a las ratas contra la peroxidación de lípidos provocada por fructosa, sin embargo no determinaron los mecanismos metabólicos que permiten esta protección y señalan que se necesita realizar más estudios al respecto.

2.5.6. Control glucémico

Algunas investigaciones en modelos *in vivo* señalan que el consumo de cantidades muy pequeñas (cantidades catalíticas) de fructosa disminuye la glucemia posprandial mediante la captación hepática de glucosa y su almacenamiento en forma de glucógeno, sobre todo en situaciones de hiperglucemia (Mayes, 1993; Moore *et al.*, 2000; Moore *et al.*, 2001; Watford, 2002).

Como se mencionó antes, durante el período posprandial (dos o tres horas después de una comida) la glucosa ingerida es distribuida en el organismo de acuerdo a un patrón bien establecido (Watford, 2002). Aproximadamente un tercio es captado por el músculo esquelético, donde es almacenado como glucógeno o bien, metabolizado a lactato o a dióxido de carbono y agua, de acuerdo a la cantidad de trabajo realizado por el músculo (Watford, 2002). Una pequeña proporción es utilizada por tejidos que solamente utilizan la glucosa como combustible (células sanguíneas, médula renal o retina) y por el tejido adiposo; mientras que el resto es absorbida por el hígado y almacenada principalmente en forma de glucógeno (Watford, 2002). Inmediatamente antes de una comida, el hígado produce glucosa a través de glucogenólisis o gluconeogénesis, y sí se

ingieren cantidades altas de carbohidratos, la producción de glucosa hepática se interrumpe y el hígado comienza entonces a incorporar glucosa (Watford, 2002). Lo anterior sucede en condiciones normales, pero en condiciones de hiperglucemia, la producción hepática de glucosa continúa después del consumo de carbohidratos, esto contribuye a la hiperglucemia y a que incremente la necesidad de insulina; la continuada producción de glucosa puede deberse a un déficit en la captación hepática de glucosa, una falla en la interrupción de las rutas metabólicas que producen glucosa, o a una combinación de ambas causas (Watford, 2002).

El control de la captura y salida de glucosa hepática está relacionado con tres rutas: metabolismo de glucógeno (síntesis y degradación), gluconeogénesis y glucólisis. Estos procesos tienen importantes pasos en común: transporte de la glucosa dentro y fuera de la célula, fosforilación de la glucosa a glucosa-6-fosfato e hidrólisis de glucosa-6-fosfato a glucosa. El hígado expresa proteínas únicas para estas tres funciones; el transporte de glucosa es realizado por GLUT 2, la glucosa es fosforilada por glucoquinasa y la hidrólisis de glucosa-6-fosfato es realizada por glucosa-6-fosfatasa. La glucoquinasa en particular, ejerce un importante control sobre la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno.

Esta característica importante de la glucoquinasa, junto con la capacidad de la fructosa para estimular su actividad ha sido el fundamento de trabajos de investigación que plantean el mejoramiento del control glucémico posprandial en modelos animales y humanos en situación de hiperglucemia, tras el consumo de cantidades pequeñas de fructosa (< 5.0 g/kg de peso) (Hawkins *et al.*, 2002; Shiota *et al.*, 1998; Moore *et al.*, 2001; Petersen *et al.*, 2001; Elliot *et al.*, 2002; Shiota *et al.*, 2002, 2005).

Shiota *et al.* (1998) perfundieron cantidades pequeñas de fructosa en la vena portal de perros mediante un clamp hiperinsulinémico e hiperglucémico y provocaron el aumento en la captación hepática de glucosa y su almacenamiento como glucógeno. En una investigación posterior, los mismos autores extendieron su trabajo para investigar lo que sucedía cuando la perfusión de fructosa se realizaba en el duodeno. En esta ocasión colocaron catéteres en una arteria y en

las venas portal y hepática de perros conscientes y perfundieron glucosa (44.4 $\mu\text{mol/kg/min}$) con o sin fructosa (2.22 $\mu\text{mol/kg/min}$) en el duodeno de los perros en ayuno durante 240 minutos (Shiota *et al.*, 2002). En presencia de fructosa, el hígado captó glucosa rápidamente y a los 30 minutos de iniciada la perfusión, las concentraciones de glucosa de la arteria y la vena portal (8.8 \pm 0.3 y 10.8 \pm 0.4 mM, respectivamente) fueron significativamente menores que las que se presentaron con la glucosa sola (11.2 \pm 0.4 y 12.2 \pm 0.2 mM, respectivamente). Aún cuando no hubo cambio en la diferencia de las concentraciones de glucosa de la vena portal y de la arteria ni en la razón de absorción de glucosa en el tracto intestinal, la razón de captación de glucosa por el hígado fue mucho más alta en la presencia de fructosa; 60 minutos después de haber comenzado la perfusión, la captación hepática neta de glucosa fue 17.3 \pm 5.6 y 28.3 \pm 4.6 $\mu\text{mol/kg/min}$ en ausencia y presencia de fructosa, respectivamente (Shiota *et al.*, 2002; Watford, 2002). Debido a que la captación hepática de glucosa después de una comida está acompañada de la liberación de lactato, en este experimento la presencia de fructosa incrementó la producción de lactato, sin embargo, sólo representó entre el 14% y 22% de la utilización de glucosa en el hígado; y la mayor parte de la glucosa captada fue utilizada para la síntesis de glucógeno (Shiota *et al.*, 2002). La administración de fructosa estimuló la síntesis de glucógeno mediante la ruta metabólica directa (glucosa \rightarrow glucosa-6-fosfato \rightarrow glucosa-1-fosfato \rightarrow uridina-5-difosfato glucosa \rightarrow glucógeno), de manera que del 49% de glucógeno obtenido por esta vía en los animales que recibieron sólo glucosa, aumentó a 68% en los que se les administró fructosa; lo anterior indica que se estimuló la fosforilación de glucosa (Shiota *et al.*, 2002; Watford, 2002). Parámetros del metabolismo hepático de glucosa como glicerol y alanina, no presentaron cambios entre los dos tratamientos evaluados; sin embargo, la concentración de insulina periférica fue notablemente menor en los animales que recibieron fructosa, lo que probablemente se debió a la disminución de glucemia provocada por la estimulación de la incorporación de glucosa (Shiota *et al.*, 2002). Estos autores concluyen que la administración intraduodenal de cantidades pequeñas de fructosa pueden incrementar significativamente la captación de glucosa por el

hígado y de esta manera controlar las concentraciones de glucosa e insulina, incluso en animales sanos (Shiota *et al.*, 2002).

Sin embargo, Watford (2002) señala que es probable que los mecanismos descritos por Shiota *et al.* no sucedan de la misma manera en los seres humanos, pues la fructosa que pudieran consumir para controlar la glucemia, siempre estaría acompañada por otros nutrientes presentes en las raciones alimentarias (incluyendo una gran cantidad de aminoácidos que también son metabolizados en el hígado). Al respecto, Wolf *et al.* (2002) demostraron que el efecto de control glucémico de la fructosa en cantidades pequeñas, continúa cuando la fructosa se administra acompañada de otros carbohidratos en la ración alimentaria. Ellos valoraron los efectos de un suplemento de fructosa en la glucemia posprandial de ratas, mediante pruebas de tolerancia a la glucosa tras la administración de los diferentes tratamientos (almidón, glucosa, glucosa más fructosa, maltodextrina, maltodextrina más fructosa, maltodextrina más maltosa, maltodextrina más sacarosa). A pesar de sus reservas, Watford (2002) sostiene que la suplementación con fructosa puede ser una buena alternativa para el control glucémico de los pacientes diabéticos, siempre y cuando no se llegue a las dosis altas que se ha comprobado provocan serias alteraciones metabólicas.

2.6. Conclusiones

El cambio de hábitos alimentarios hacia regímenes altos en lípidos y carbohidratos simples, así como la tendencia hacia un mayor sedentarismo, ha provocado que en los últimos años aumente la incidencia del síndrome plurimetabólico y que se le catalogue como epidemia. Algunas de las investigaciones que han analizado la relación entre la composición de los regímenes alimentarios y las anormalidades metabólicas que engloba este síndrome, han señalado que el consumo de cantidades altas de fructosa juega un papel importante en su desarrollo.

La fructosa se encuentra de forma natural en frutos, algunas verduras y en la miel de abeja, por miles de años el ser humano la ha incorporado en sus raciones alimentarias en cantidades pequeñas (frente a las cantidades altas de glucosa consumidas en forma de carbohidratos complejos). Este consumo mínimo de fructosa no hizo necesario que el organismo humano desarrollara un sistema homeostático para su regulación, como si lo hizo en el caso de la glucosa. Esta situación se ha convertido en un problema grave frente al gran aumento en el consumo de fructosa (en forma de HFS añadido a productos procesados industrialmente y frecuentemente consumidos) y ha provocado los desequilibrios metabólicos mencionados.

El consumo de fructosa se ha relacionado con el aumento en el consumo de alimentos, ganancia de peso y obesidad. Esto se debe a que la baja secreción de insulina tras su consumo, provoca la disminución de las concentraciones de leptina y con ello un mayor consumo de alimento. Esta relación directamente proporcional entre consumo de fructosa y aumento de peso ha sido comprobada sobre todo en estudios epidemiológicos en humanos. Sin embargo, es importante hacer notar que en la mayor parte de los estudios examinados en esta revisión que registran el comportamiento del peso corporal, el consumo de fructosa provocó ganancia de peso similar a la señalada para los tratamientos control que consistían en almidón o glucosa pura.

La hipertrigliceridemia es la alteración al metabolismo lipídico más frecuentemente relacionada con el consumo de fructosa. La capacidad lipogénica

de la fructosa es propiciada por su habilidad para evitar el principal paso de regulación de la glucólisis, lo que le permite ser metabolizada hasta dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído-3-fosfato y así participar en la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos. También puede genera piruvato y lactato, que forman acetil-CoA, que a su vez es una fuente de carbono para la síntesis de triglicéridos. El aumento en la concentración de triglicéridos provocado por la fructosa se ha relacionado también con daños en los mecanismos de transporte de estos lípidos (en forma de lipoproteínas VLDL) y en la acción de complejos enzimáticos. Los efectos negativos sobre el metabolismo lipídico, han sido confirmados tanto en modelos animales como en humanos, y en estudios epidemiológicos y de intervención a corto y largo plazo. Algunas investigaciones en modelos animales han relacionado el consumo en exceso de fructosa con la aparición de esteatosis hepática, pero no se conocen claramente los mecanismos que la provocan. En humanos no se ha determinado el grado en el que los regímenes ricos en fructosa pudieran estar contribuyendo a la alta incidencia de esteatosis hepática en los últimos años, pero se ha encontrado correlación entre el consumo de fructosa y el aumento de las concentraciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, utilizadas como parámetros de daño hepático.

Sólo en modelos animales se ha comprobado que el consumo de fructosa provoca disminución de sensibilidad a la insulina; la mayor parte de los estudios al respecto se han realizado en ratas y con suplementos de fructosa mayores al 21% del consumo calórico total, incluso la suplementación con fructosa es utilizada como modelo de hiperinsulinemia o insulinoresistencia. Por otro lado, no hay evidencia firme que muestre que los humanos respondan de manera similar a los animales ante el consumo de fructosa (al menos en las dosis usadas en los estudios en humanos) y las dosis que muestran efectos negativos en animales difícilmente son ingeridas por humanos.

Experimentos *in vitro* y en modelos animales han demostrado que la glucosilación no enzimática de la hemoglobina provocada por la fructosa es 7.5 veces mayor que la que provoca la glucosa y que el consumo de fructosa a largo plazo provoca mayor formación de AGES y efectos adversos en el proceso normal

de envejecimiento. Por otro lado, se ha comprobado que cuando se cocinan con fructosa alimentos ricos en proteínas, se producen AGEs y que, cuando son consumidos por humanos diabéticos con daño renal, estos compuestos no son excretados eficientemente y agravan el padecimiento.

Algunos estudios en ratas han demostrado que el consumo de altas cantidades de fructosa tiene efecto pro oxidativo, debido a que la fructosa altera negativamente el equilibrio entre la producción de radicales libres y la defensa antioxidante, provocando que los lípidos sean más susceptibles a la peroxidación.

Investigaciones en modelos animales y humanos *in vivo* señalan que el consumo de cantidades muy pequeñas de fructosa disminuye la glucemia posprandial mediante la captación hepática de glucosa y su almacenamiento en forma de glucógeno, sobre todo en situaciones de hiperglucemia. Lo anterior se debe a la capacidad de la fructosa para estimular la actividad de la glucoquinasa, enzima que ejerce un importante control sobre la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno. Por lo tanto, algunos autores sostienen que la suplementación con fructosa es una buena alternativa para el control glucémico de los pacientes diabéticos, siempre y cuando no se llegue a las dosis altas que se ha comprobado provocan serias alteraciones metabólicas.

En conclusión, los trabajos revisados señalan que los únicos efectos negativos atribuidos a la fructosa en seres humanos, son el aumento de peso y la hipertrigliceridemia, con dosis que van desde el 17% del consumo calórico total. Mientras que daños como la esteatosis hepática, disminución de la sensibilidad a la insulina, aumento de glucosilación no enzimática y el efecto pro oxidativo, sólo han sido observados en ratas y con dosis altas (21% a 67% del consumo calórico total). En contraste, el mejoramiento del control glucémico observado tras el consumo de fructosa en cantidades pequeñas, ha sido probado en modelos animales y humanos.

2.7. Literatura citada

- Bantle J., P.; S. K. Ratz; W. Thomas y A. Georgopoulos. 2000. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* 72: 1128-1134.
- Basciano, H.; L. Federico y K. Adeli. 2005. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition and Metabolism* 21: 5-7.
- Bell R., C.; J. C. Crlson; K. C. Storr; K. Herbert y J. Sivak. 2000. High-fructose feeding of streptozotocin-diabetic rats is associated with increased cataract formation and increased oxidative stress in the kidney. *British Journal of Nutrition* 84: 575-582.
- Bessesen, D. H. 2001. The role of carbohydrates in insulin resistance. *Journal of Nutrition* 131: 2782–2786.
- Bizeau M., E.; J. S. Thresher y M. J. Pagliassotti. 2001. Sucrose diets increase glucose-6-phosphatase and glucose release and decrease glucokinase in hepatocytes. thermogenesis by fructose in insulin-resistant states. *American Journal of Physiology* 91: 2041-2046.
- Bray G., A.; S. J. Nielsen y B. M. Popkin. 2004. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition* 79: 537-543.
- Browning D. J. y J. D. Horton. 2004. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *The Journal of Clinical Investigation* 114: 147–152.
- Busserolles, J.; E. Gueux; E. Rock; A. Mazur y Y. Rayssiguier. 2002. Substituting honey for refined carbohydrates protects rats from hypertriglyceridemic and prooxidative effects of fructose. *The Journal of Nutrition* 132: 3379-3382.
- Busserolles J.; E. Gueux; E. Rock; C. Demigne; A. Mazur y Y. Rayssiguier. 2003. Oligofructose protects against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats. *The Journal of Nutrition* 133: 1903-1908.
- Campillo A., J. E. 2001. Insulina: biosíntesis, acciones y mecanismo. Resistencia insulínica. En: A. Jara A. (Ed.). *Endocrinología*. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.

- Cordain, L. ; S. B. Eaton; A. Sebastian; N. Mann; S. Lindeberg; B. A. Watkins; J. H. O`Keefe y J. Brand-Miller. 2005. Origins and evolution of the western diet: health implications for the 21st century. *American Journal of Clinical Nutrition* 81: 341-354.
- Cotran, S. R.; V. Kumar y T. Collins. 2002. Robbins. Patología estructural y funcional. 6ª Ed.; Mc Graw Hill: Madrid, España. 1427 p.
- Daly, M. 2003. Sugars, insulin sensitivity, and the postprandial state. *The American Journal of Clinical Nutrition* 78: 865-872.
- Elliott S., S.; N. L. Keim; J. S. Stern; K. Teff y P. J. Havel. 2002. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition* 76: 911-922.
- Farah, V.; K. M. Elased; Y. Chen; M. P. Key; T. S. Cunha; M. C. Irigoyen y M. Morries. 2006. Nocturnal hypertension in mice consuming a high fructose diet. *Autonomic Neuroscience: basic and clinical*. In press.
- Gaby A., R. 2005. Adverse effects of dietary fructose. *Alternative Medicine Review* 10(4): 294-306.
- Gross L., S.; L. Li; E. S. Ford y S. Liu. 2004. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 in the United States: an ecologic assessment. *The American Journal of Clinical Nutrition* 79: 774-779.
- Hanover L., M. y J. S. White. 1993. Manufacturing, composition, and applications of fructose. *The American Journal of Clinical Nutrition* 58 (S): 724S-732S.
- Harris, D. R. 1989. An evolutionary continuum of people-plant interaction. En D. R. Harris y G. C. Hillman (Eds.). *Foraging and farming*. Unwin Hyman. Londres, Inglaterra. pp 11-26.
- Hawkins, M.; I. Gabriely; R. Wozniak; C. Vilcu; H. Shamon y L. Rossetti. 2002. Fructose improves the ability of hyperglycemia per se to regulate glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 51: 606-614.
- Herrera P., J. L. 2001. Diabetes mellitus. Clasificación. Epidemiología. Microangiopatía. pp.: 457-463. En: A. Jara A. (Ed.). *Endocrinología*. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.

- Koschinsky, T.; C. He; T. Mitsuhashi; R. Bucala; C. Liu; C. Buenting; K. Heitmann y H. Vlassara. 1997. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94: 6474-6479.
- Levi B. y M. J. Werman. 1998. Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats. *The Journal of Nutrition* 128: 1442-1449.
- Lingelbach B., L.; A. E. Mitchell; R. B. Rucker y R. B. McDonald. 2000. Accumulation of advanced glycation endproducts in aging male fischer 344 rats during long-term feeding of various dietary carbohydrates. *Journal of Nutrition* 130: 1247-1255.
- Luo, J.; S. W. Rizkalla; M. Lerer-Metzger; J. Bollot; A. Ardeleanu; F. Bruzzo; A. Chevalier y G. Slama. 1995. A fructose-rich diet decreases insulin-stimulated glucose incorporation into lipids but not glucose transport in adipocytes of normal and diabetic rats. *Journal Nutrition* 125(2): 164 a 171.
- Mataix V., J. y F. Sánchez M. En *Nutrición y alimentación humanas*; J. Mataix V., Ed.; Ergon: Madrid, 2002; pp 49-60.
- Mathews, K. C.; K. E. van Holde; K. G. Ahern. 2002. *Bioquímica*. 3ª Ed. Addison Wesley. Madrid, España. 1335 p.
- Mayes P., A. 1993. Intermediary metabolism of fructose. *The American Journal of Clinical Nutrition* 58 (S): 754S-765S.
- McPherson J. D. y B. H. Shilton. 1988. Role of fructose in glycation and cross-linking of proteins. *Biochemistry* 27: 1901-1907.
- Moore M., C.; A. D. Cherrington; S. L. Mann y S. N. Davis. 2000. Acute fructose administration decreases the glycemic response to an oral glucose tolerance test in normal adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85(12): 4515-4519.
- Moore, C. M.; S. D. Davis; S. L. Mann; A. D. Cherrington. 2001. Acute fructose administration improves oral glucose tolerance in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24: 1882-1887.

- NOM-015-SSA2-1994. Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control de la diabetes [en línea]. Secretaría de Salud. Dirección URL: <<http://w.w.w.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m015ssa24.html>> [Consulta: 28 de julio de 2006].
- Parks E. J. y M. K. Hellerstein. 2000. Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *American Journal of Clinical Nutrition* 71: 412–433.
- Petersen, K. F.; D. Laurent; C. Yu; G. W. Cline y G. I. Shulmant. 2001. Stimulating effects of low-dose fructose on insulin-stimulated hepatic glycogen synthesis in humans. *Diabetes* 50: 1263-1268.
- Reiser, S.; A. S. Powell; D. Scholfield; P. Panda; M. Fields y J. Canary. 1989. Day-long glucose, insulin, and fructose responses of hyperinsulinemic and nonhyperinsulinemic men adapted to diets containing either fructose or high-amylose cornstarch. *The American Journal of Clinical Nutrition* 50: 1008-1014.
- Rizkalla S., W.; J. Boillot; V. Tricottet; J. Camilleri y G. Slama. 1993. Effects of chronic dietary fructose with and without copper supplementation on glycaemic control, adiposity, insulin binding to adipocytes and glomerular basement membrane thickness in normal rats. *British Journal of Nutrition* 10: 199-209.
- Rousseau D.; C. Hélie-Toussaint; D. Moreau; D. Raedersorff y A. Grynberg. 2003. Dietary n-3 PUFAs affect the blood pressure rise and cardiac impairments in a hyperinsulinemia rat model in vivo. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 285: 1294-1302.
- Shiota, M.; M. C. Moore; P. Galassetti; M. Monohan; D. W. Neal; G. I. Shulman y A. D. Cherrington. 2002. Inclusion of low amounts of fructose with an intraduodenal glucose load markedly reduces postprandial hyperglycemia and hyperinsulinemia in the conscious dog. *Diabetes* 51: 469-478.
- Shiota, M.; P. Galassetti; K. Igawa; D. W. Neal y A. D. Cherrington. 2005. Inclusion of low amounts of fructose with an intraportal glucose load increases net hepatic glucose uptake in the presence of relative insulin deficiency in dog. *American Journal of Physiology* 288: E1160–E1167.

- Shiota, M.; P. Galassetti; M. Monohan; D. W. Neal y A. D. Cherrington. 1998. Small amounts of fructose markedly augment net hepatic glucose uptake in the conscious dog. *Diabetes* 47: 867-873.
- Song, J.; X. Hu; M. Shi; M. A. Knepper y C. A. Ecelbarger. 2004. Effects of dietary fat, NaCl, and fructose on renal sodium and water transporter abundances and systemic blood pressure. *American Journal of Physiology* 287: 1204-1212.
- Teff K., L.; S. S. Elliot; M. Tschop; T. J. Kieffer; D. Rader; M. Heiman; R. R. Townsend; N. L. Keim; D. D'alessio y P. J. Havel. 2004. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89(6): 2963-2972.
- Thorburn A., W.; L. H. Storlien; A. B. Jenkins; S. Khouri y E. Wkraegen. 1989. Fructose-induced in vivo insulin resistance and elevated plasma triglyceride levels in rats. *American Journal of Clinical Nutrition* 49: 1155-1163.
- Tordoff M. G. y A. Malleva. 1990. Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. *The American Journal of Clinical Nutrition* 51: 963-969.
- Ueno, M.; R. M. N. Bezerra; M. S. Silva; D. Q. Tavares; C. R. Carvalho y M. J. A. Saad. 2000. A high-fructose diet induces changes in pp185 phosphorylation in muscle and liver of rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 33: 1421-1427.
- Watford M. 2002. Small amounts of dietary fructose dramatically increase hepatic glucose uptake through a novel mechanism of glucokinase activation. *Nutrition Reviews* 60(8): 253-264.
- Wolf, B. W.; P. M. Humphrey; C. W. Hadley; K. S. Maharry; K. A. Garleb y J. L. Firkins. 2002. Supplemental fructose attenuates postprandial glycemia in Zucker fatty fa/fa rats. *Journal of Nutrition* 132: 1219-1223.
- Wu, T.; E. Giovannucci; T. Pischon; S. E. Hankinson; J. Ma; N. Rifai y E. B. Rimm. 2004. Fructose, glycemic load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentrations in US women. *The American Journal of Clinical Nutrition* 80: 1043-1049.

Yadav H., S. J. y P. R. Sinha. 2006. Effect of dahi containing *Lactococcus lactis* on the progression of diabetes induced by a high-fructose diet in rats. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* 70(5): 1255-1258.

Cuadro 1. Efecto de la fructosa en la ganancia de peso.

Autor	Objetivo del estudio	No de individuos y descripción	Tiempo (semanas)	Régimen alimentario	Resultados y comentarios
Rizkalla <i>et al.</i> (1993)	Evaluar los efectos a largo plazo del consumo de fructosa, con o sin deficiencia de cobre, sobre peso corporal, lípidos plasmáticos, control glucémico y engrosamiento de la membrana basal.	Ratas sanas, n=8	10	Suplemento de fructosa (57% de contenido calórico total) comparado con almidón, glucosa y mezcla fructosa-almidón	Fructosa provocó menor ganancia de peso corporal que glucosa o mezcla fructosa-almidón, durante seis semanas
Levi y Werman, 1998	Valorar el efecto del consume de fructosa sobre algunas variables relacionadas con el envejecimiento.	Ratas sanas, n=10	48	Libre acceso a solución de 250 g/L de fructosa, glucosa o sacarosa	No hubo diferencias entre peso corporal final de todos los tratamientos
Bell <i>et al.</i> , 2000	Examinar los efectos de un régimen alimentario alto en fructosa sobre el desarrollo de complicaciones en cristalino y riñón de ratas diabéticas. Determinar los niveles y estatus de fosforilación del receptor de insulina y pp185, en hígado y músculo de ratas diabéticas suplementadas con cantidades altas de fructosa.	Ratas diabéticas por estreptozotocin, n=12	12	Suplemento de fructosa (40% de contenido calórico total) comparado con glucosa	No hubo diferencias entre peso corporal final de ambos tratamientos
Ueno <i>et al.</i> , 2000	Determinar los niveles y estatus de fosforilación del receptor de insulina y pp185, en hígado y músculo de ratas diabéticas suplementadas con cantidades altas de fructosa.	Ratas sanas, n=40	4	Suplemento de fructosa (66% de contenido calórico total), comparado con almidón	No hubo diferencias entre peso corporal final de ambos tratamientos
Bizeau <i>et al.</i> , 2001	Caracterizar el efecto de raciones altas en sacarosa sobre la acción de glucagón en hepatocitos.	Ratas sanas, n=4	1	Suplemento de sacarosa (65% de contenido calórico total), comparado con almidón	No hubo diferencias entre peso corporal final de ambos tratamientos
Busserolles <i>et al.</i> , 2003	Evaluar el impacto de fructosa y oligofruetosacáridos en el estrés oxidativo.	Ratas sanas, n=10	4	Suplemento de fructosa (65% de contenido calórico total), comparado con almidón, fructosa-fructooligosacáridos, almidón-fructooligosacáridos	No hubo diferencias entre peso corporal final de todos los tratamientos

Cuadro 1. Continúa.

Autor	Objetivo del estudio	No de individuos y descripción	Tiempo (semanas)	Régimen alimentario	Resultados y comentarios
Rousseau <i>et al.</i> , 2003	Valorar las consecuencias cardiovasculares del consumo de los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico, en un modelo <i>in vivo</i> de hiperinsulinemia, inducida por consumo de fructosa.	Ratas sanas, n=6	5	Suplemento de fructosa (62% de contenido calórico total), comparado con mezcla almidón-sacarosa	Fructosa provocó mayor ganancia de peso corporal
Song <i>et al.</i> , 2004	Examinar los efectos de varios regímenes alimentarios sobre la presión arterial y la regulación de abundancia de sodio renal y proteínas.	Ratas sanas, n=6	4	Suplemento de fructosa (65% de contenido calórico total), comparado con almidón Suplemento de fructosa (67% de contenido calórico total), comparado con grupo control	No hubo diferencias entre peso corporal final y ganancia de peso de ambos tratamientos
Farah <i>et al.</i> , 2006	Investigar el efecto del consumo de fructosa sobre el patrón circadiano de presión sanguínea, función autonómica neural y ritmo cardíaco.	Ratones sanos, n=5	10	Suplemento de fructosa (21% de contenido calórico total), comparado con almidón Consumo de 1150 g de bebida carbonatada endulzada con HFS o aspartame (18% de contenido calórico total)	No hubo diferencias entre peso corporal final de ambos tratamientos
Yadav <i>et al.</i> , 2006	Evaluar el efecto antidiabético de dahi en ratas diabéticas inducidas por consumo de fructosa.	Ratas diabéticas, n=6	6	Suplemento de fructosa (21% de contenido calórico total), comparado con almidón Consumo de 1150 g de bebida carbonatada endulzada con HFS o aspartame (18% de contenido calórico total)	No hubo diferencias entre peso corporal final de ambos tratamientos
Tordoff y Alleva, 1990	Examinar si un edulcorante artificial ayuda en el control del consumo de alimento y peso corporal.	Hombres y mujeres sanos, n=21 y 9, respectivamente	3	Consumo de 1150 g de bebida carbonatada endulzada con HFS o aspartame (18% de contenido calórico total)	Bebida carbonatada con HFS incrementó el consumo de energía <i>ad libitum</i> y el peso corporal de hombres y mujeres

Cuadro 2. Efecto de la fructosa en la concentración de lípidos.

Autor	No de individuos y descripción	Tiempo (semanas)	Régimen alimentario	Resultados y comentarios
Thorburn <i>et al.</i> , 1989	Ratas sanas, n=6	4	Suplemento de fructosa (35% de contenido calórico total), comparado con glucosa	Fructosa incrementó concentraciones plasmáticas de triglicéridos durante dos semanas
Levi y Werman, 1998	Ratas sanas, n=10	48	Libre acceso a solución de 250 g/L de fructosa, glucosa o sacarosa	Fructosa aumentó concentración de colesterol plasmático, en comparación con los otros dos grupos
Ueno <i>et al.</i> , 2000	Ratas sanas, n=8	4	Suplemento de fructosa (66% de contenido calórico total), comparado con almidón	Fructosa incrementó la concentración plasmática de triglicéridos, pero no de colesterol total.
Busserolles <i>et al.</i> , 2002	Ratas sanas, n=9	2	Suplemento de fructosa-glucosa (65% de contenido calórico total), comparado con almidón o miel	Fructosa incrementó concentraciones plasmáticas de triglicéridos, comparada con los otros dos grupos
Busserolles <i>et al.</i> , 2003	Ratas sanas, n=10	4	Suplemento de fructosa (65% de contenido calórico total), comparado con almidón, fructosa-fructooligosacáridos, almidón-fructooligosacáridos	Fructosa incrementó concentraciones plasmáticas y hepáticas de triglicéridos, comparada con los otros grupos
Rousseau <i>et al.</i> , 2003	Ratas sanas, n=6	5	Suplemento de fructosa (62% de contenido calórico total), comparado con mezcla almidón-sacarosa	Fructosa incrementó la concentración plasmática de triglicéridos, pero no de colesterol total.
Song <i>et al.</i> , 2004	Ratas sanas, n=6	4	Suplemento de fructosa (65% de contenido calórico total), comparado con almidón	Fructosa incrementó concentraciones plasmáticas de triglicéridos
Yadav <i>et al.</i> , 2006	Ratas diabéticas, n=6	6	Suplemento de fructosa (21% de contenido calórico total), comparado con almidón	Fructosa incrementó concentraciones plasmáticas de triglicéridos y ácidos grasos libres
Bantle <i>et al.</i> , 2000	Hombres y mujeres sanos, n=24	6	Suplemento de fructosa (17% de contenido calórico total), comparado con glucosa	Fructosa aumentó concentraciones de triglicéridos (en ayuno, posprandial y a lo largo del día) en hombres; y no alteró los niveles de colesterol (total, HDL y LDL) tanto en hombres como en mujeres.
Teff <i>et al.</i> , 2004	Mujeres con peso normal, n=12	Estudio agudo	Bebida endulzada con HFS o con glucosa (30% del consumo calórico total), acompañando las tres comidas de un día	Fructosa elevó, de forma rápida y prolongada, los triglicéridos plasmáticos, comparado con el de glucosa

Cuadro 3. Efecto de la fructosa en la sensibilidad a la insulina

Autor	No de individuos y descripción	Raciones alimentarias evaluadas	Resultados y comentarios
Thorburn <i>et al.</i> , 1989	Ratas sanas, n=6	Suplemento de fructosa (35% de contenido calórico total), comparado con glucosa	Fructosa disminuyó la acción de la insulina en hígado y tejidos periféricos, demostrado por clamp hiperinsulinémico y euglucémico
Ueno <i>et al.</i> , 2000	Ratas sanas, n=8	Suplemento de fructosa (66% de contenido calórico total), comparado con almidón	Fructosa produjo resistencia a la insulina, demostrada por prueba de tolerancia a la insulina
Rousseau <i>et al.</i> , 2003	Ratas sanas, n=6	Suplemento de fructosa (62% de contenido calórico total), comparado con mezcla almidón-sacarosa	La fructosa provocó resistencia a la insulina, determinada por hiperinsulinemia. Los animales fueron utilizados como modelo de hiperinsulinemia
Song <i>et al.</i> , 2004	Ratas sanas, n=6	Suplemento de fructosa (65% de contenido calórico total), comparado con almidón	Fructosa dañó el transporte de algunas proteínas en riñón y elevó concentraciones de triglicéridos, por lo que se relaciona con resistencia a la insulina; sin embargo, no afectó la presión sanguínea
Farah <i>et al.</i> , 2006	Ratones, n=6	Suplemento de fructosa (67% de contenido calórico total),	Fructosa disminuyó la tolerancia a la glucosa
Yadav <i>et al.</i> , 2006	Ratas diabéticas, n=6	Suplemento de fructosa (21% de contenido calórico total), comparado con almidón	La fructosa provocó resistencia a la insulina, determinada por hiperinsulinemia. Los animales fueron utilizados como modelo de hiperinsulinemia
Reiser <i>et al.</i> , 1989	Hombres hiperinsulinémicos y no hiperinsulinémicos, n=10 y n=11, respectivamente	Suplemento de fructosa (20% del contenido calórico total), comparado con almidón alto en amilasa	La fructosa disminuyó la sensibilidad a la insulina de individuos hiperinsulinémicos, pero no la de nohiperinsulinémicos.

3. Jarabe de *Agave salmiana* rico en fructosa mantiene los parámetros bioquímicos de ratas diabéticas y las protege de esteatosis hepática

Lucía Gabriela García-Pedraza[°], Bertha Irene Juárez-Flores^{*†}, Juan Manuel Pinos-Rodríguez[†], Jesús Flavio Martínez-Morales[‡], Martha Eugenia Santoyo-Pérez[‡], Christian Michel-Cuello[°].

Instituto de Investigación de Zonas Desérticas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Altair 200 Colonia del Llano CP. 78377, San Luis Potosí, S.L.P., México y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Avenida Venustiano Carranza 2405, Colonia Los Filtros, CP. 78210. San Luis Potosí, S.L.P., México.

*Corresponding author. Tel and Fax + 444 8 421146. E-mail: berthajf@uaslp.mx

[°]Estudiante de maestría del Programa Multidisciplinario de Posgrado en Ciencias Ambientales, Universidad Autónoma de San Luis Potosí

[†]Instituto de Investigación de Zonas Desérticas

[‡]Facultad de Medicina

3.1. Resumen

Los regímenes alimentarios altos en fructosa han sido señalados como causantes de problemas metabólicos como obesidad, hipertrigliceridemia, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia e hipertensión, en modelos experimentales con animales y con humanos. Debido a que el jarabe de maguey es rico en fructosa y es comercializado como edulcorante para enfermos diabéticos, el objetivo de este estudio fue evaluar cambios metabólicos y morfológicos en ratas diabéticas y no diabéticas suplementadas durante seis semanas con 0.0, 0.5, 2.0, y 5.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso. El jarabe evaluado fue adquirido de la empresa Industrializadora Integral del Agave (Jalisco, México), donde fue elaborado a partir de carbohidratos de reserva de maguey mezcalero potosino (*Agave salmiana*). La composición de carbohidratos no estructurales de dicho jarabe, fue evaluada mediante HPLC: fructosa, glucosa, sacarosa, xilosa y maltosa, en una relación porcentual 52:17:<1:<1:<1, respectivamente. La administración oral del jarabe no alteró los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos de ratas no diabéticas. Mientras que, en las ratas diabéticas disminuyó ($P<0.05$) la concentración de glucosa sanguínea con todas las dosis evaluadas, aunque la de 0.5 g provocó la mayor ($P<0.05$) reducción (31%). Los niveles de colesterol, triglicéridos, albúmina y creatinina de los animales diabéticos no se modificaron ($P<0.05$) con 0.5 y 2.0 g. El porcentaje de hemoglobina glucosilada A_{1c} aumentó ($P<0.05$) sólo en las ratas diabéticas que recibieron la dosis de 0.5 g. La evaluación histológica del hígado de las ratas mostró que el consumo de jarabe en las dosis de 2.0 y 5.0 g, protegió a las ratas diabéticas de la esteatosis registrada en el grupo control (0.0 g) de ratas diabéticas.

3.2. Introducción

Las plantas del género *Agave* son conocidas comúnmente como magueyes y se distribuyen en el continente americano desde Estados Unidos hasta Colombia.¹ *Agave salmiana* se encuentra en el altiplano y la planicie intermedia oriental del estado de San Luis Potosí, México.¹ Los magueyes han sido utilizados desde por lo menos hace 10,000 años en este continente.¹ Entre los múltiples usos que se les han encontrado está el alimentario, que en gran medida se basa en la utilización variada de sus carbohidratos de reserva (principalmente inulina); con ellos se elaboran diversos productos como pulque, aguardientes y jarabe. Este último producto es obtenido por concentración térmica, dando como resultado un líquido denso, con alta concentración de fructosa (65 a 75%) y gran poder edulcorante.^{1,2} En años recientes se han comercializado un buen número de marcas de jarabe de maguey, publicitados como edulcorantes adecuados para personas diabéticas. La diabetes comprende un grupo heterogéneo de trastornos del metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas, cuya característica común es la hiperglucemia, condición que causa serias complicaciones tardías en diversos órganos y tejidos. La forma más común de esta enfermedad, es la diabetes tipo 2, la cual, además de sus posibles causas genéticas, se relaciona fuertemente con factores como regímenes alimentarios desequilibrados y sedentarismo, y se ha convertido en una de las causas principales de enfermedad y muerte precoz en la mayoría de países. La presencia en el mercado de edulcorantes para diabéticos, ayuda a que estos enfermos tengan un régimen alimentario menos privativo, lo más parecido posible al de individuos sanos.

La fructosa es un monosacárido que se encuentra de forma natural y en pequeñas proporciones en frutos dulces y en la miel de abeja, así como componente (con la glucosa) del disacárido sacarosa.³ Estas fuentes naturales han estado incluidas en el régimen alimentario del ser humano durante miles de años y su organismo se adaptó a metabolizarlas.^{4,5,6} Sin embargo, en las últimas décadas ha aumentado considerablemente el consumo de fructosa al incrementarse el consumo de alimentos endulzados con jarabes ricos en fructosa,

como bebidas gaseosas, jugos de frutas y postres.^{5,7} Estudios experimentales realizados en animales y humanos, permiten relacionar las raciones altas en fructosa con la aparición de problemas metabólicos, como resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertensión, dislipidemia y obesidad.^{5,7} Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del consumo de jarabe de maguey mezcalero potosino sobre las concentraciones de glucosa, colesterol, triglicéridos, hemoglobina glucosilada A_{1c}, albúmina y creatinina de ratas diabéticas y no diabéticas. También se realizó un análisis histológico del hígado de los animales tratados. El jarabe administrado fue analizado por HPLC para conocer la concentración de sus carbohidratos no estructurales.

3.3. Materiales y métodos

Procedimientos experimentales generales. El jarabe evaluado fue adquirido de la empresa Industrializadora Integral del Agave (Jalisco, México), donde fue elaborado a partir de carbohidratos de reserva de maguey mezcalero potosino (*Agave salmiana*). La composición de carbohidratos no estructurales de dicho jarabe, fue evaluada con un cromatógrafo líquido de alta eficiencia (HPLC) (Agilent 1100). El sistema del HPLC estuvo compuesto por desgasificador, bomba cuaternaria, compartimento de columna y detector de índice de refracción. Las condiciones para el análisis por HPLC fueron las siguientes: columna, Zorbax No PM 840300-908 (5 μ m, 4.6 mm i.d. x 150 mm Agilent, California, USA); temperatura de columna, 30°C; flujo, isocrático a 1.4 mL/min; fase móvil, acetonitrilo: agua (75:25 v/v). Las concentraciones de glucosa, colesterol y triglicéridos sanguíneos fueron determinadas por espectrofotometría de absorción UV (Agilent 8453) con kits enzimáticos comerciales (Sera-Pak Plus, Bayer, Francia); las muestras sanguíneas fueron centrifugadas a 3000 RPM, durante 30 minutos y a 14 °C para obtener el suero y hacer las determinaciones. Los parámetros de hemoglobina glucosilada A_{1c}, albúmina y creatinina, fueron estimados en un analizador automático Analyst 2000 (Bayer); el primero de ellos se midió en sangre total de la vena caudal y los dos últimos en orina de 24 horas.

Animales de experimentación. Se utilizaron ratas adultas machos de la cepa Wistar, con un peso de 300 a 350 g, adquiridas en el bioterio del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Las ratas fueron alojadas en jaulas individuales de polipropileno, a temperatura ambiente y con ciclo de luz oscuridad invertido de 12 h/12 h. Todos los animales tuvieron libre acceso a agua y alimento comercial para roedores (Rodent Laboratory Chow 5001, Agribands Purina, México). De acuerdo con los fabricantes, la composición nutricional media del alimento fue: 46.5% extracto libre de nitrógeno, 23% proteína, 6% fibra dietética, 8% cenizas, 4.5% grasa, 1% calcio y 0.6% fósforo;

La diabetes se indujo mediante una sola administración intraperitoneal de estreptozotocina (40 mg/kg) (Sigma SO130, St. Louis, MO, USA) disuelta en amortiguador de citrato de sodio de 0.01 M (pH 4.5), después de 12 horas de

ayuno. Tres días después de la administración de estreptozotocina, a los animales se les extrajo sangre de la vena caudal para evaluar el estado de hiperglucemia, lo cual fue confirmado cuando presentaron una concentración de glucosa en sangre mayor que 300 mg/dL. Se inició entonces la administración de insulina de acción lenta (1 a 4 unidades cada 12 horas, vía subcutánea) (Eli Lilly PA 0116 MMEP, México). La insulina fue administrada diariamente hasta el final del experimento para mantener la glucosa sanguínea entre 250 y 350 mg/dL, y simular así el estado metabólico de un enfermo de diabetes tipo 2 sin control terapéutico. La medición de la concentración de glucosa en sangre para establecer el modelo se realizó con un glucómetro portátil (Ascencia Elite, Bayer, Francia). Todos los animales fueron monitoreados y mantenidos de acuerdo con las recomendaciones éticas de la Norma Oficial Mexicana de especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio (NOM-062-ZOOO-1999).

Estrategia experimental. Las dosis de jarabe fueron 0.0, 0.5, 2.0 y 5.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso. Además de las ratas diabéticas (DI), se trabajó con un grupo control de animales no diabéticos (ND); de esta manera, los animales fueron divididos en ocho grupos de seis individuos cada uno: ND 0.0, ND 0.5, ND 2.0, ND 5.0, DI 0.0, DI 0.5, DI 2.0 y DI 5.0. El jarabe se administró diariamente, durante seis semanas, por vía oral con cánula esofágica, al comienzo del período de oscuridad de los animales; a los grupos ND 0.0 y DI 0.0, se les administró agua purificada. Cada semana se extrajeron muestras sanguíneas de la vena caudal de cada rata, aproximadamente tres horas después de la administración del jarabe; las muestras fueron procesadas para las determinaciones de glucosa, colesterol y triglicéridos. Las evaluaciones de hemoglobina glucosilada A_{1c}, albúmina y creatinina fueron realizadas al inicio y al término del período experimental. También, semanalmente, se registró el peso corporal y el consumo de alimento de cada animal. Con los datos de peso inicial y peso final, se calculó la proporción de ganancia de peso: $\% \text{ Ganancia de peso corporal} = (\text{peso final} - \text{peso inicial}) * 100 / \text{peso inicial}$.

Histología del hígado. Después de las seis semanas experimentales, las ratas fueron perfundidas vía cardiaca (fijación con paraformaldehído al 4% en

PBS) y se extrajo el hígado; este órgano posteriormente fue procesado con la técnica habitual para microscopía óptica (inclusión en parafina, cortes de 5 µm de espesor y tinción con hematoxilina-eosina) y analizado morfológicamente para determinar el efecto del jarabe sobre él.

Análisis estadístico. El experimento tuvo un diseño completamente aleatorio con arreglo factorial de tratamientos (2x4x6) y mediciones repetidas. Los factores y niveles fueron: a) Estado de salud: no diabético y diabético; b) dosis: 0.0, 0.5, 2.0 y 5.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso; c) tiempo: semanas 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Los resultados de los análisis bioquímicos, peso corporal y consumo de alimento, fueron analizados con un procedimiento mixed para mediciones repetidas (SAS, versión 8.0; SAS Institute, Cary, North Carolina). Cuando los efectos fueron estadísticamente significativos, se realizaron comparaciones de medias con el procedimiento LSMEANS. Los resultados son presentados como medias ± error estándar.

3.4. Resultados y discusión

Mediante el análisis por HPLC del jarabe, se identificó la presencia de fructosa, glucosa, sacarosa, xilosa y maltosa, en una relación porcentual de 52:17:1:1:1, con tiempos de retención de 6.6, 7.7, 11.1, 5.5, 13.1 min, respectivamente. Estos resultados son similares a los presentados por Srinivasan y Bathia,⁸ quienes identificaron fructosa, glucosa y sacarosa en jugos de *Agave veracruz*.

La Figura 1 muestra la proporción de ganancia de peso corporal de los grupos examinados. Al final del período experimental, los tratamientos control (0.0 g) de ratas diabéticas y no diabéticas presentaron la misma ganancia de peso corporal, al registrarse un aumento de 10% \pm 4. Por su parte, los grupos de ratas no diabéticas que ingirieron jarabe tuvieron significativamente menor aumento de peso (1.0% \pm 1 a 3.0% \pm 4) que los grupos control, pero estadísticamente semejante entre sí. En el caso de las ratas diabéticas, el consumo de jarabe tuvo un efecto de dosis respuesta sobre el porcentaje de ganancia de peso, el cuál se incrementó conforme la dosis creció (3.0% \pm 2, 6.0% \pm 4 y 8% \pm 6, para 0.5, 2.0 y 5.0 g, respectivamente). Sin embargo, esta ganancia de peso no fue estadísticamente mayor que la registrada por los grupos control; incluso, fue significativamente menor en el grupo que recibió la dosis de 0.5 g.

Los resultados obtenidos revelan que el consumo de jarabe rico en fructosa redujo el porcentaje de ganancia de peso en los individuos no diabéticos y que, en los diabéticos, no provocó mayor aumento de peso que el que registraron los individuos control. Estos hallazgos se contraponen a lo destacado en diversos trabajos de revisión sobre los efectos negativos del consumo de fructosa, los cuales señalan a este edulcorante como promotor de ganancia de peso. Tal efecto es atribuido a las menores secreciones de insulina y de leptina registradas tras el consumo de fructosa, lo cual provoca que las señalizaciones correspondientes no lleguen al cerebro y que el individuo no registre la sensación de saciedad^{5,7,9}.

Sin embargo, los resultados obtenidos coinciden con lo registrado por diversos autores, quienes han evaluado los efectos de regímenes altos en fructosa (21% a 67% del consumo calórico total) en diferentes parámetros, entre ellos el

peso corporal. Rizkalla *et al.*¹⁰ por ejemplo, examinaron los efectos a largo plazo (10 semanas) del consumo de fructosa (57% del contenido calórico total) sobre el peso corporal, lípidos plasmáticos, control glucémico y engrosamiento de la membrana basal de ratas sanas. Estos autores señalan que el consumo de fructosa provocó menor ganancia de peso corporal que la registrada por el grupo control al que se administró glucosa. Por su parte, Bell *et al.*¹¹ y Yadav *et al.*¹² administraron dosis altas de fructosa (40% y 21%, respectivamente) a ratas diabéticas durante seis a doce semanas. Estos autores señalan que la ganancia de peso corporal de las ratas que consumieron fructosa, no mostró diferencias con la presentada por los grupos control (glucosa y almidón, respectivamente).

En la Figura 2 se muestra el consumo total de alimento (por tratamiento) durante todo el período experimental, y se aprecia que todos los grupos examinados tuvieron consumos similares estadísticamente. Esto revela que la menor ganancia de peso de los animales que consumieron jarabe, no se debió a una disminución en el consumo de alimento, lo cual coincide con lo encontrado por Rizkalla *et al.*¹⁰ En esta investigación no hubo diferencias significativas en el consumo de alimento entre los tratamientos examinados, a pesar de que las ratas que consumieron fructosa registraron pesos menores que las que se alimentaron con almidón, glucosa o mezcla de fructosa-almidón.

Las Figuras 3, 4 y 5, muestran los efectos de las dosis de jarabe evaluadas (0.0, 0.5, 2.0 y 5.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso) sobre las concentraciones de glucosa, colesterol total y triglicéridos en suero de ratas diabéticas y no diabéticas, aproximadamente tres horas después de la administración del jarabe. Las determinaciones se realizaron semanalmente durante todo el período experimental, sin embargo, al no resultar estadísticamente significativo el factor tiempo, en la figura se presentan sólo los promedios de las seis semanas para cada tratamiento.

El consumo de jarabe no alteró la concentración normal de glucosa en las ratas no diabéticas, y fue similar a la registrada en el grupo no diabético control (0.0 g) (Figura 3). Como era de esperarse, la concentración de glucosa en los

cuatro grupos de ratas diabéticas fue significativamente mayor ($P < 0.05$) que la de las ratas no diabéticas, debido al estado de hiperglucemia provocado. Sin embargo, entre dichos grupos se registraron diferencias significativas. Así, los tratamientos con jarabe tuvieron valores de glucosa menores que el grupo control, y la mayor reducción de los niveles de glucosa (31%) se presentó con el tratamiento de 0.5 g, el cual además fue estadísticamente diferente al resto (Figura 3).

El hecho de que el consumo de jarabe no haya alterado la concentración de glucosa sanguínea en las ratas no diabéticas, muestra que, tres horas después de la administración de jarabe, los mecanismos homeostáticos de regulación de la glucosa actuaron normalmente en estos animales.¹³

Por otro lado, la menor concentración de glucosa en ratas diabéticas que consumieron el jarabe, coincide con el mejoramiento del control glucémico posprandial observado en experimentos con animales y humanos hiperglucémicos, tras el consumo de cantidades pequeñas de fructosa (< 5.0 g/kg de peso).^{7,14,15,16,17} La explicación planteada en estas investigaciones se basa en la habilidad de la fructosa para estimular la actividad de la glucoquinasa, enzima que en el hígado estimula la recaptura de glucosa y la síntesis de glucógeno durante el período posprandial, y cuya actividad es dañada por la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Así, la estimulación de la glucoquinasa por la fructosa, provoca la conversión de glucosa a glucógeno y con ello la captación hepática de más glucosa sanguínea, con lo cual se disminuye la hiperglucemia.

Shiota *et al.* perfundieron cantidades pequeñas de fructosa (1.7 a 6.7 $\mu\text{mol/kg/min.}$) en la vena portal^{15,18} y en el duodeno¹⁹ de perros mantenidos en hiperglucemia e hiperinsulinemia durante 4 horas. Estos autores demostraron que se incrementó la captación de glucosa hepática y su almacenamiento como glucógeno. Al trabajar en ratas Zucker Fatty *fa/fa*, Wolf *et al.*²⁰ señalaron que cantidades pequeñas (0.1 a 5.0 g/kg de peso) de fructosa, administradas como suplemento de una carga de otros hidratos de carbono como glucosa, almidón o maltodextrinas, disminuyeron la reacción glucémica posprandial. Por su parte, Moore *et al.*¹⁶ realizaron pruebas similares en humanos sanos, a quienes

administraron glucosa sola o glucosa suplementada con 7.5 g de fructosa. Estos autores señalan que la fructosa mejoró la reacción glucémica a la carga oral de glucosa, sin un incremento significativo de insulina y triglicéridos. Hawkins *et al.*¹⁴ valoraron la posibilidad de que cantidades pequeñas de fructosa restauraran la capacidad del hígado para inhibir la producción endógena de glucosa durante la hiperglucemia de humanos con diabetes tipo 2. Para ello examinaron tres situaciones diferentes: sin administración de fructosa, con dosis baja de fructosa (0.6 mg/kg/min.) y con dosis alta de fructosa (1.8 mg/kg/min.). La administración de ambas dosis de fructosa si se relacionó con la disminución de la producción endógena de glucosa en las personas diabéticas. Por otro lado, cuando se aplicaron estas mismas pruebas a individuos no diabéticos, se encontró que la presencia de fructosa no alteró sus mecanismos homeostáticos normales, lo cual coincide con los resultados del presente estudio, donde las concentraciones sanguíneas de glucosa de ratas no diabéticas no se alteraron cuando se les administró fructosa.

La Figura 4 muestra que la concentración en suero de colesterol a las tres horas de administrado el jarabe fue estadísticamente similar en todos los grupos evaluados (64 a 90 mg/dL), lo cual muestra que el jarabe no alteró dicho parámetro tanto en las ratas diabéticas ni en las no diabéticas. Estos datos coinciden con lo señalado por Bantle *et al.*²¹ y por Ueno *et al.*,²² quienes documentaron los efectos de la alimentación rica en fructosa, en humanos y en ratas, respectivamente. Bantle *et al.*²¹ sometieron a 24 personas sanas a un régimen alimentario con 17% de su energía como fructosa, durante seis semanas, y concluyeron que el consumo de fructosa no altera persistentemente las concentraciones plasmáticas en ayuno de colesterol total, HDL y LDL. Por otro lado, Ueno *et al.*²² administraron raciones ricas en fructosa a ratas sanas durante cuatro semanas y entre otros parámetros, estimaron los niveles de colesterol total en el plasma. Los resultados de ese estudio, señalan que la alimentación con fructosa no alteró la concentración plasmática de colesterol.

Sin embargo, existen investigaciones que señalan el aumento en las concentraciones plasmáticas de colesterol tras el consumo de raciones con

cantidades altas de fructosa. Así, Levi y Werman²³ señalan que los niveles de colesterol en plasma de ratas alimentadas con fructosa durante un año fueron 31% mayores que los de ratas alimentadas con otros carbohidratos. Estos autores revisaron el efecto del consumo de fructosa sobre la glucosilación y algunas variables relacionadas con el envejecimiento, entre ellas el colesterol plasmático total. La discordancia de estos resultados con los presentados en este trabajo, puede deberse a la diferente duración del período experimental.

La concentración de triglicéridos (Figura 5) resultó sin cambios en las ratas no diabéticas. En las ratas diabéticas, por el contrario, la concentración de triglicéridos se elevó un 11%, 17% y 41% cuando se administraron las dosis de 0.5, 2.0 y 5.0 g de fructosa en jarabe/kg, respectivamente, con un efecto dosis-respuesta. Sin embargo, sólo la dosis más alta resultó ser significativamente diferente al resto de los tratamientos.

Es bien sabido que el consumo de cantidades altas de fructosa provoca hipertriacilgliceridemia, gracias a su eficacia como inductor de novolipogénesis. Este azúcar tiene la capacidad de desviar el paso principal de regulación de la glucólisis, y por ello poder entrar continuamente en la vía glucolítica y producir indefinidamente diversos intermediarios.^{5,7} Cuando la fructosa es metabolizada en dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído 3-fosfato, participa en la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos; y cuando genera piruvato y lactato, que forman acetil-CoA, se convierte en una fuente de carbono para dióxido de carbono, ácidos grasos de cadena larga, cuerpos cetónicos y, nuevamente, triglicéridos.²⁴

Hay un buen número de estudios que ponen en evidencia la capacidad de los regímenes alimentarios altos en fructosa para estimular la síntesis de triglicéridos; sin embargo, la mayoría de ellos utilizan dosis altas, lo cual coincide con el aumento significativo registrado al respecto sólo en el tratamiento de 5.0 g.^{5,7} Thorburn *et al.*²⁵ señalan que ratas alimentadas con fructosa (35% del valor calórico total) durante cuatro semanas, presentaron concentraciones de triglicéridos mayores que las ratas alimentadas con glucosa. También en el trabajo de Ueno *et al.*²² se encontró que la alimentación alta en fructosa provocó concentraciones de triglicéridos 70% más altas que las de las ratas control.

En la Figura 6 se aprecia que la concentración de hemoglobina glucosilada A_{1c} fue similar estadísticamente al inicio del experimento (3.2%) en todos los tratamientos, incluido el grupo control de animales no diabéticos. Seis semanas después, sólo las ratas que consumieron la dosis de 0.5 g, mostraron un incremento significativo en esta variable, al presentar concentraciones 2.5 veces más altas que el resto de los tratamientos. Este aumento notable coincide con lo señalado en algunas investigaciones.²³ Levi y Werman determinaron el efecto del consumo prolongado de cantidades altas de fructosa sobre el proceso de glucosilación y algunas variables relacionadas con el envejecimiento, en ratas macho Sprague Dawley²³. En dicho trabajo los animales tuvieron libre acceso a una solución de 250 g/L de glucosa, sacarosa o fructosa, durante un año. Ninguna de las soluciones administradas tuvo algún efecto en las concentraciones plasmáticas de glucosa, pero la concentración de hemoglobina glucosilada fue significativamente mayor en las ratas alimentadas con fructosa.

Sin embargo, en un estudio posterior (Lingelbach *et al.*²⁶) se señala que la fructosa por sí sola no provoca el aumento de marcadores de glucosilación no enzimática y se relaciona este proceso con la cantidad de calorías ingeridas. Dicha investigación se realizó con ratas Fisher 344 que fueron alimentadas *ad libitum* o de forma restringida, con una ración que contenía 60% de carbohidratos en forma de almidón, glucosa, sacarosa, fructosa o glucosa-fructosa. La fuente de carbohidratos tuvo poco efecto sobre el estrés glucémico y acumulación de productos finales de glucosilación no enzimática, mientras que la restricción de calorías sí provocó la disminución de las concentraciones de hemoglobina glucosilada.²⁶ Sin embargo, estos resultados no coinciden con lo registrado en el presente estudio, pues en los tratamientos con mayor contenido calórico (2.0 g y 5.0 g), no hubo aumento de hemoglobina glucosilada A_{1c} .

Las concentraciones de albúmina registradas en todos los grupos al inicio y al término del período experimental, se encontraron dentro del intervalo considerado como normal para individuos sanos (5.0 a 45.6 mg/dL), aunque sin embargo, los animales diabéticos tuvieron concentraciones significativamente mayores que las del grupo control de animales no diabéticos (Figura 7). En cuanto

a las variaciones en el tiempo, los grupos diabéticos que recibieron las dosis de 2.0 y 5.0 g/kg disminuyeron su nivel de albúmina al 50% y 30% de sus valores basales, respectivamente.

El mantenimiento de los niveles de albúmina dentro de las concentraciones normales en todos los grupos, coincide con lo descrito por Bell *et al.*,¹¹ quienes evaluaron los efectos de la alimentación alta en fructosa sobre el desarrollo de complicaciones en el cristalino y en el riñón de ratas diabéticas. Estas ratas fueron sometidas durante doce semanas a un régimen muy alto en fructosa (400g de fructosa/kg de peso). A pesar de que al final del período experimental el consumo de fructosa provocó el aumento en la concentración de sustancias indicativas de estrés oxidativo en el riñón, ninguno de los grupos experimentales desarrollaron microalbuminuria ni presentaron daño morfológico visible en el riñón. Los autores explican que es posible que esos daños requieran más de doce semanas para desarrollarse en este modelo animal. Esta hipótesis se confirma con los resultados obtenidos por Kizhner *et al.*,²⁷ quienes compararon las consecuencias del consumo a largo plazo de fructosa, glucosa y sacarosa, sobre la morfología de riñón y varios parámetros bioquímicos usados para estimar la función renal. Durante 16 meses, alimentaron a ratas macho con comida comercial para roedores y les dieron libre acceso a una solución de 250 g/L de alguno de los azúcares mencionados. La fructosa provocó proteinuria y alteración en la morfología renal.

La Figura 8 muestra que la concentración de creatinina registrada en los grupos experimentales, en todos los casos quedó dentro del intervalo considerado como normal para individuos sanos (15 a 500 mg/dL). Por otro lado, el análisis de la variación en el tiempo de este parámetro, dentro de cada tratamiento, muestra un aumento significativo en el grupo control de animales no diabéticos y la disminución estadística en las ratas diabéticas que consumieron jarabe. El que los niveles de creatinina no hayan excedido las concentraciones normales en todos los grupos experimentales, coincide con lo señalado en algunas publicaciones^{10,28}. Rizkalla *et al.*¹⁰ evaluaron, entre otros aspectos, si un régimen alto en fructosa (570 g/kg), con o sin deficiencia de cobre, modificaba la concentración de

creatinina plasmática de ratas. Ellos concluyen que durante todo el período experimental, la concentración de creatinina permaneció dentro del intervalo normal y sin diferencias significativas entre los grupos examinados. Por su parte, Waili²⁸ valoró los efectos de la miel natural, miel artificial (30 g de glucosa más 38 g de fructosa) o agua, sobre algunas variables urinarias (entre ellas la creatinina) de individuos saludables. Ninguna de las mieles administradas alteró las concentraciones de creatinina, cuando se les comparó con el tratamiento control.

En la evaluación morfológica del hígado, el grupo experimental de ratas no diabéticas (a todas las dosis administradas) mostró morfología muy semejante a la del control, con hepatocitos normales, algunos binucleados y con límites celulares bien definidos (Figura 9). Por otra parte, en el grupo de animales diabéticos, los tratamientos de 0.0 g y 0.5 g provocaron esteatosis, alteración común en individuos diabéticos; mientras que con los tratamientos de 2.0 y 5.0 g, las alteraciones morfológicas pudieron presentar notable mejoría, pues se asemejaron al grupo control de ratas no diabéticas (Figura 10).

La esteatosis observada en el hígado del grupo control de ratas diabéticas, es considerada como normal en escenarios de hiperlipidemia, donde hay un exceso de la captación de triglicéridos en este órgano y las entradas son mayores que las salidas.^{29,30,31,32} Debido al depósito de triglicéridos en el hígado y a que no pueden ser transportados a los tejidos periféricos, su concentración en plasma disminuye y se observa una correlación negativa entre ambos factores.³³ Tal correlación confirmó en el caso de las ratas diabéticas, donde los animales que recibieron la dosis menor (0.5 g/kg) presentaron esteatosis evidente y menores niveles de triglicéridos comparados con los obtenidos con las dosis más altas (2.0 y 5.0 g/kg), los cuales como se señaló, no presentaron esteatosis. Estos resultados sugieren un efecto protector del jarabe contra el depósito de lípidos en el hígado. Tal protección se ha observado con raciones que contienen oligofruktosacáridos (los principales componentes del jugo de tallo de maguey con que se elabora el jarabe).⁵ Dos estudios realizados en ratas suplementadas con oligofruktosa (uno de ellos con miel de abeja como fuente de estos compuestos), demostraron que ésta evita la acumulación de triglicéridos en el hígado.^{5,29,34} Los

mecanismos de acción de los fructooligosacáridos sobre el metabolismo de los lípidos, no se conocen completamente. Sin embargo, se ha observado que se reduce la síntesis de ácidos grasos en el hígado.^{29,32}

3.5. Conclusiones

Con base en estos resultados se puede afirmar que el consumo de jarabe de maguey mezcalero rico en fructosa, en dosis de 0.5 a 5.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso durante seis semanas, no produce aumento de peso corporal en ratas diabéticas y no diabéticas. Y que en dosis menores que 5.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso, no provoca alteraciones en la concentración de glucosa, colesterol, triglicéridos, albúmina y creatinina. Las evaluaciones morfológicas en el hígado de ratas diabéticas evidenciaron un efecto protector del jarabe contra la aparición de esteatosis; sin embargo, son necesarios más estudios para identificar los compuestos en el jarabe que provocan este efecto, así como las vías metabólicas que lo producen.

Agradecimientos. Este trabajo fue financiado por el Fondo Mixto de Fomento a la Investigación Científica y Tecnológica CONACYT-Gobierno del Estado de San Luis Potosí (clave SLP-2002-C01-3790).

3.6. Literatura citada

1. Aguirre, R. J. R; H. Charcas S. y J. L Flores F. *El maguey mezcalero potosino*; Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Consejo Potosino de Ciencia y Tecnología: San Luis Potosí, 2001; p 78.
2. Sánchez, M. A. *Los agaves de México en la industria alimentaria*; Centro de Estudios Económicos y Sociales del Tercer Mundo: México D.F., 1979; p 526.
3. Mataix, V. J. y F. Sánchez M. En *Nutrición y alimentación humanas*; J. Mataix V., Ed.; Ergon: Madrid, 2002; pp 49-60.
4. Harris, D. R. En *Foraging and farming*; D. R. Harris y G. C. Hillman, Eds.; Unwin Hyman: Londres, 1989; pp 11-26.
5. Basciano, H.; L. Federico y K. Adeli. *Nutrition and Metabolism*. **2005**, 2, 5.
6. Cordain L., S. B. Eaton, A. Sebastian, N. Mann, S. Lindeberg, B. A. Watkins, J. H. O'Keefe y J. Brand-Miller. *American Journal of Clinical Nutrition*. **2005**, 81, 341-354.
7. Elliott, S. S.; N. L. Keim; J. S. Stern; K. Teff y P. J. Havel. *The american journal of clinical nutrition*. **2002**, 76, 911-922.
8. Srinivasan, M. y I. S. Bathia. *Biochem J*. **1953**, 55, 286-289.
9. Bray G. A., S. J. Nielsen y B. M. Popkin. *The American Journal of Clinical Nutrition*. **2004**, 79, 537-543.
10. Rizkalla S. W., J. Boillot, V. Tricottet, J. Camilleri y G. Slama. *British Journal of Nutrition*. **1993**, 10, 199-209.
11. Bell R. C., J. C. Carlson, K. C. Storr, K. Herbert y J. Sivak. *British Journal of Nutrition*. **2000**, 84, 575-582.
12. Yadav H. S. Jain y P. R. Sinha. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*. **2006**, 70(5), 1255-1258.
13. Mathews, K. C.; K. E. van Holde; K. G. Ahern. *Bioquímica*; 3ª Ed; Addison Wesley: Madrid, **2002**; p 1335.
14. Hawkins, M.; I. Gabriely; R. Wozniak; C. Vilcu; H. Shamon y L. Rossetti. *Diabetes*. **2002**, 51, 606-614.

15. Shiota, M.; P. Galassetti; M. Monohan; D. W. Neal; A. D. Cherrington. *Diabetes*. **1998**, 47, 867-873.
16. Moore, C. M.; S. D. Davis; S. L. Mann; A. D. Cherrington. *Diabetes Care*. **2001**, 24, 1882–1887.
17. Petersen, K. F.; D. Laurent; C. Yu; G. W. Cline y G. I. Shulmant. *Diabetes*. **2001**, 50, 1263-1268.
18. Shiota M., P. Galassetti, K. Igawa, D. W. Neal y A. D. Cherrington. *American Journal of Physiology*. **2005**, 288, E1160–E1167.
19. Shiota M., M. C. Moore, P. Galassetti, M. Monohan, D. W. Neal, G. I. Shulman y A. D. Cherrington. *Diabetes*. **2002**, 51, 469-478.
20. Wolf B. W., P. M. Humphrey, C. W. Hadley, K. S. Maharry, K. A. Garleb y J. L. Firkins. *Journal of Nutrition* **2002**, 132, 1219-1223.
21. Bantle J. P., S. K. Ratz, W. Thomas y A. Georgopoulos. *American Journal of Clinical Nutrition*. **2000**, 72, 1128-1134.
22. Ueno M., R. M. N. Bezerral, M. S. Silva, D. Q. Tavares, C. R. Carvalho y M. J. A. Saad. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. **2000**, 33, 1421-1427.
23. Levi, B. y M. J. Werman. *The journal of nutrition*. **1998**, 128, 1442-1449.
24. Mayes P. A. *The American Journal of Clinical Nutrition*. **1993**, 58(S), 754S-765S.
25. Thorburn A. W., L. H. Storlien, A. B. Jenkins, S. Khouri y E. Wkraegen. *American Journal of Clinical Nutrition*. **1989**, 49, 1155-1163.
26. Lingelbach, B. L.; A. E. Mitchell; R. B. Rucker y R. B. McDonald. *Journal of Nutrition*. **2000**, 130, 1247-1255.
27. Kizhner T., M. J. Werman. *Metabolism*. **2002**, 51(12), 1538-1547.
28. Al-Waili N. S. *International Urology and Nephrology*. **2005**, 37, 107–111.
29. Busserolles, J.; E. Gueux; E. Rock; A. Mazur y Y. Rayssiguier. *The Journal of Nutrition*. **2002**, 132, 3379-3382.
30. Busserolles, J.; E. Gueux; E. Rock; C. Demigne; A. Mazur y Y. Rayssiguier. *The Journal of Nutrition*. **2003**, 133, 1903-1908.

31. Cotran, S. R.; V. Kumar; T. Collins. *Robbins. Patología estructural y funcional*; 6ª Ed.; Mc Graw Hill: Madrid, 2002; p 1427.
32. Browning, D. J. y J. D. Horton. *The Journal of Clinical Investigation*. **2004**, 114, 147–152.
33. Donnelly, L. K.; C. I. Smith; S. J. Schwarzenberg; J. Jessurun; M. D. Boldt y E. J. Parks. *The Journal of Clinical Investigation*. **2005**, 115, 1343–1351.
34. Hall, R. I.; J. P. Grant; L. H. Ross; R. A. Coleman.; M. G. Bozovic y S. H. Quarford. *The journal of Clinical Investigation*. **1984**, 74, 1658-1668.

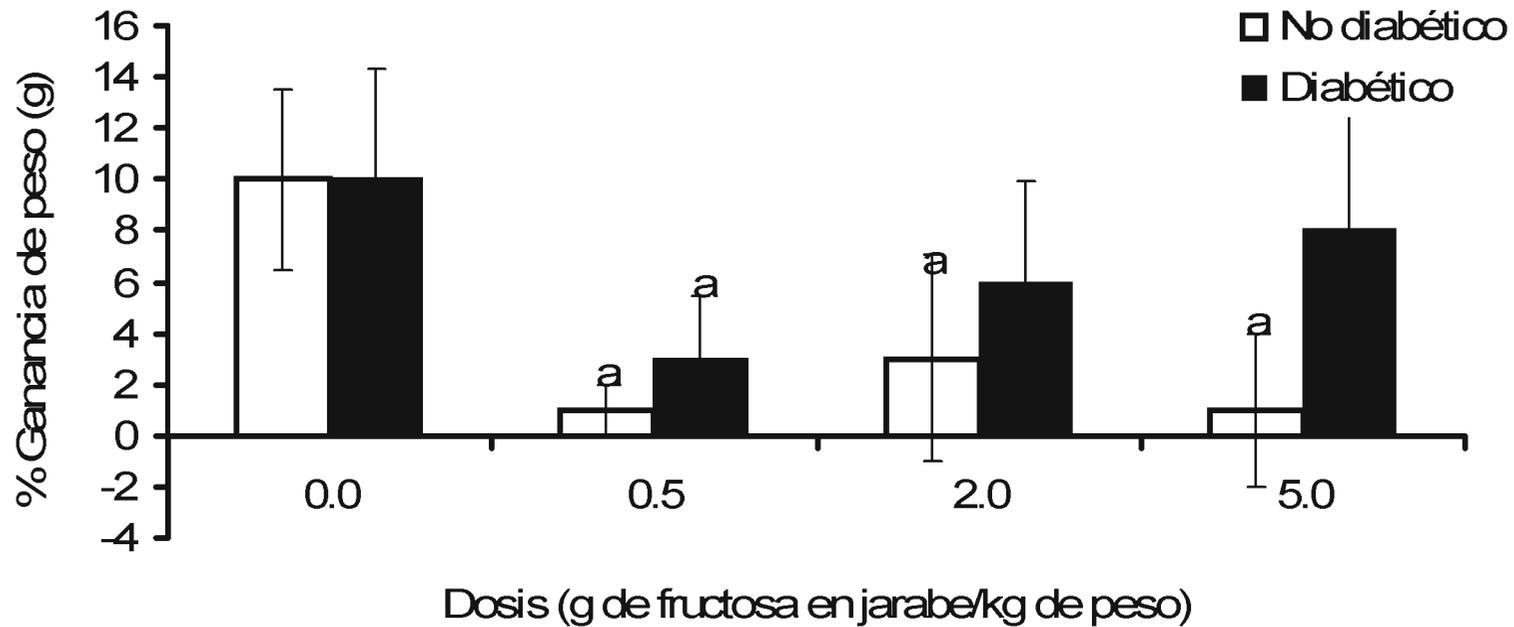


Figura 1. Ganancia de peso corporal ($[\text{peso final} - \text{peso inicial}] \times 100 / \text{peso inicial}$) de ratas diabéticas y no diabéticas que consumieron jarabe de maguay mezcalero por seis semanas. Los valores son expresados como medias \pm error estándar; $n=6$ con dos réplicas para cada grupo. ^a Valores diferentes ($P < 0.05$) al grupo no diabético control.

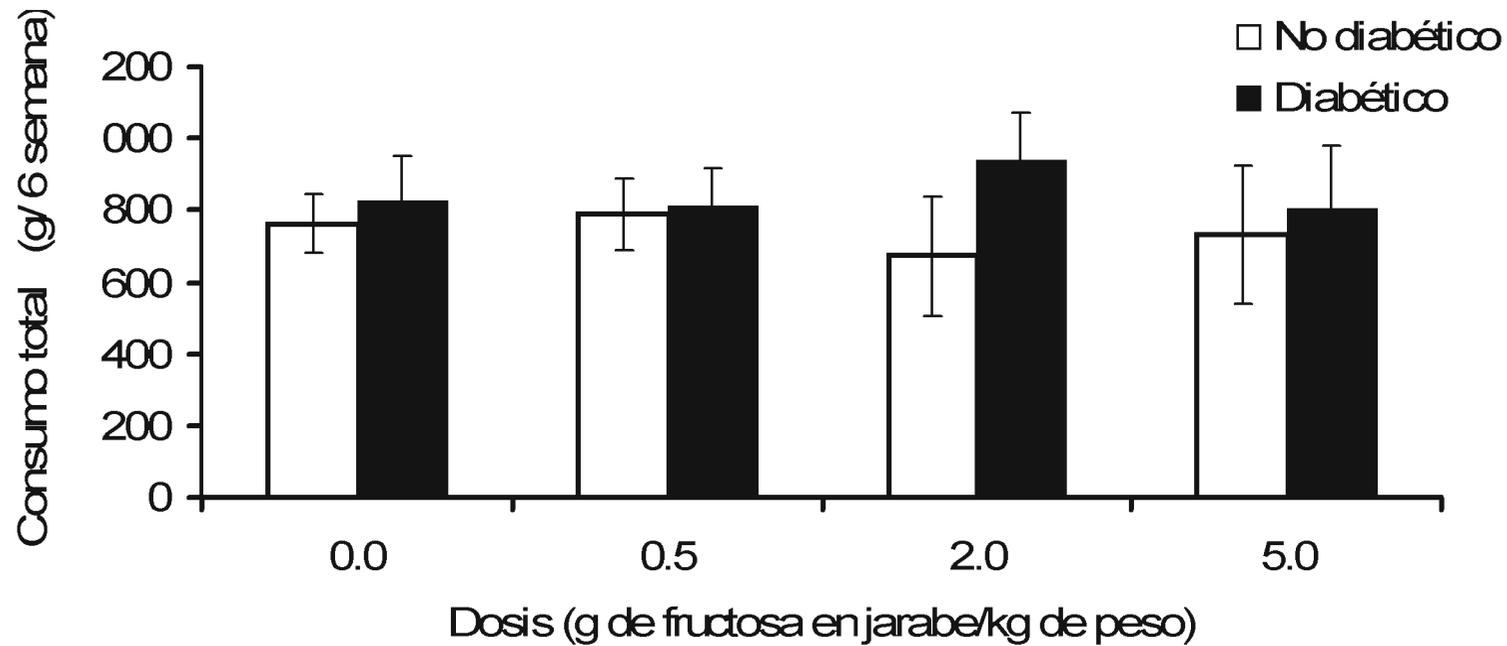


Figura 2. Consumo total de alimento de ratas diabéticas y no diabéticas que recibieron jarabe de maguey mezcalero por seis semanas. Los valores son expresados como medias \pm error estándar; n=6 con dos réplicas para cada grupo. No se registraron diferencias significativas entre los tratamientos.

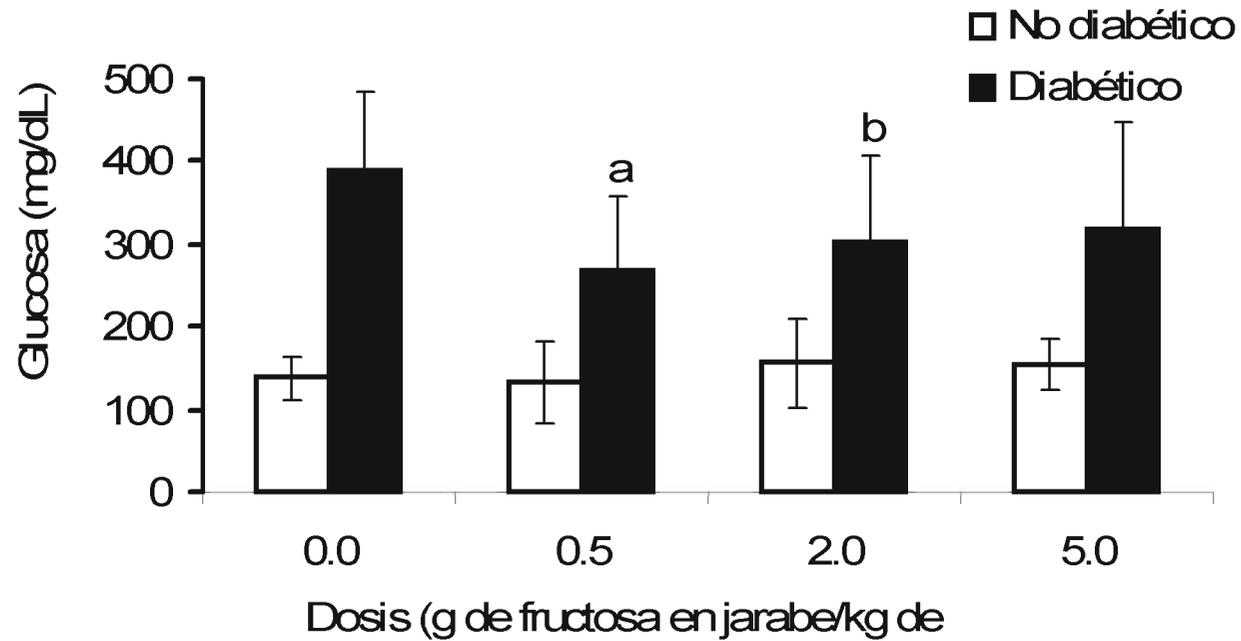


Figura 3. Efecto del jarabe de maguey mezcalero en la concentración de glucosa en el suero sanguíneo de ratas diabéticas y no diabéticas. Los valores son expresados como medias \pm error estándar ($n=6$ con dos réplicas para cada grupo.). ^{a,b} Valores diferentes ($P<0.05$) cuando se les comparó con el grupo control correspondiente (0.0 g /kg).

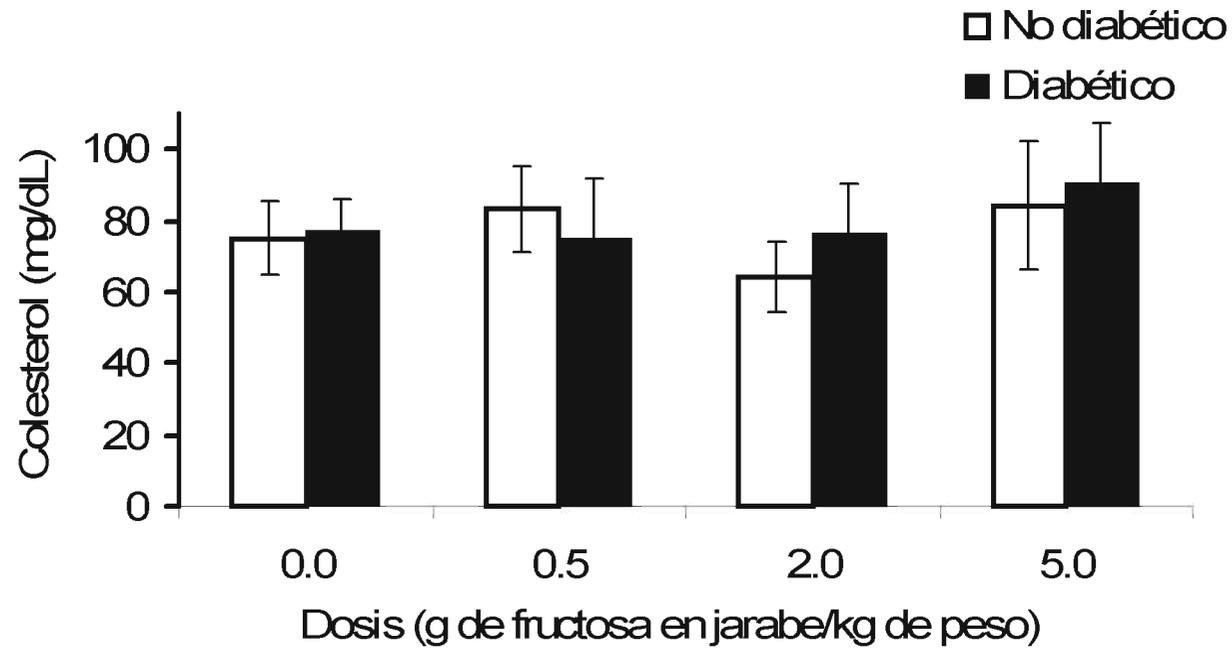


Figura 4. Efecto del jarabe de maguey mezcalero en la concentración de colesterol en suero sanguíneo de ratas diabéticas y no diabéticas. Los valores son expresados como medias \pm error estándar (n=6 con dos réplicas para cada grupo.). No se registraron diferencias significativas entre los tratamientos.

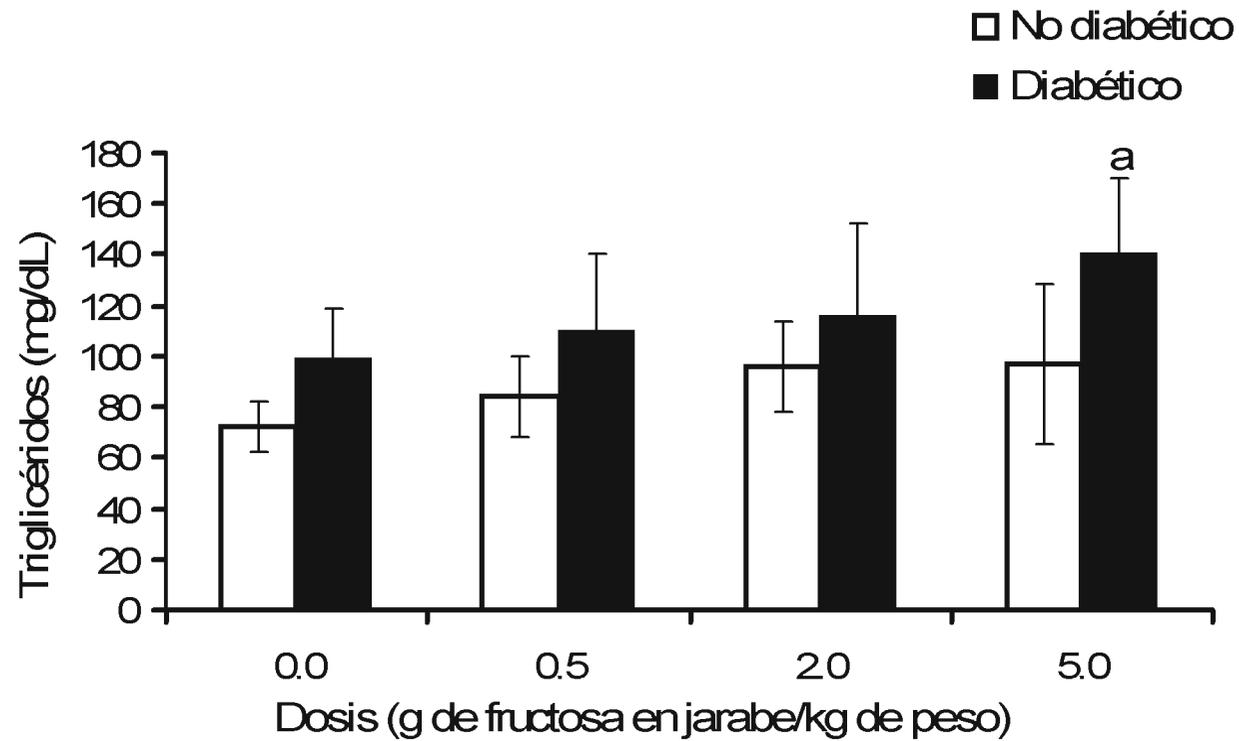


Figura 5. Efecto del jarabe de maguey mezcalero en la concentración de triglicéridos en el suero sanguíneo de ratas diabéticas y no diabéticas. Los valores son expresados como medias \pm error estándar (n=6 con dos réplicas para cada grupo.). ^a Valores diferentes ($P < 0.05$) cuando se comparó con el grupo control correspondiente (0.0 g /kg).

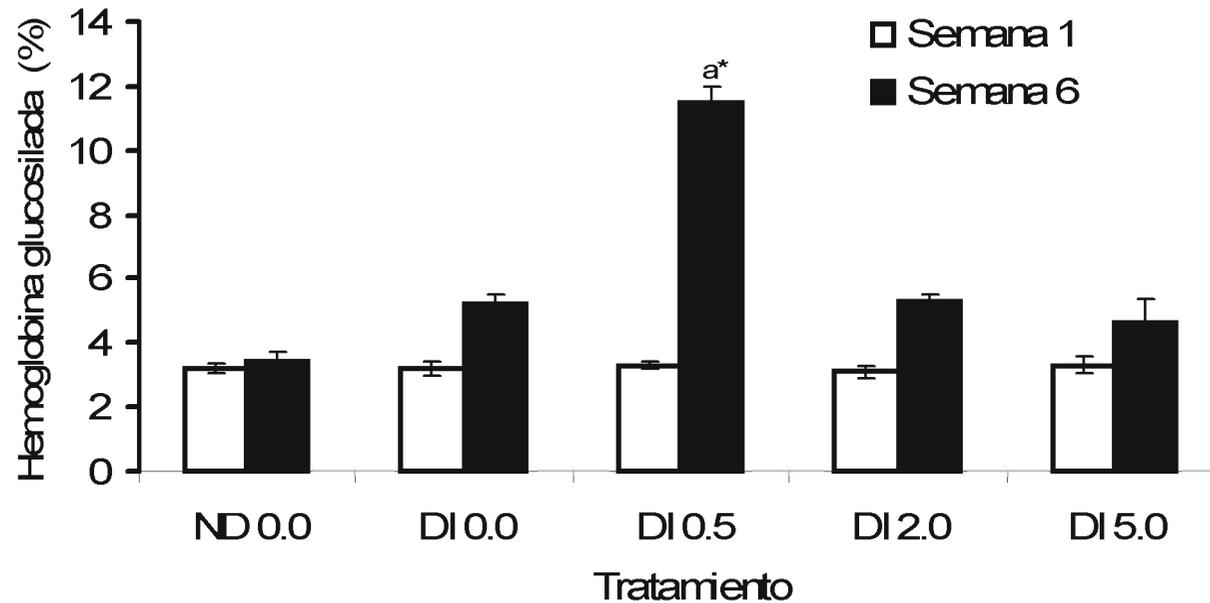


Figura 6. Efecto del jarabe de maguey mezcalero sobre la concentración de hemoglobina glucosilada A1c de ratas diabéticas y no diabéticas. Los valores son expresados como medias \pm error estándar (n=6 con dos réplicas para cada grupo.). ^a Valor diferente (P<0.05) cuando se le comparó con el grupo no diabético control (0.0 g/kg). *Valor diferente (P<0.05) cuando se le comparó con su valor en la semana 1. ND: no diabético, DI: diabético.

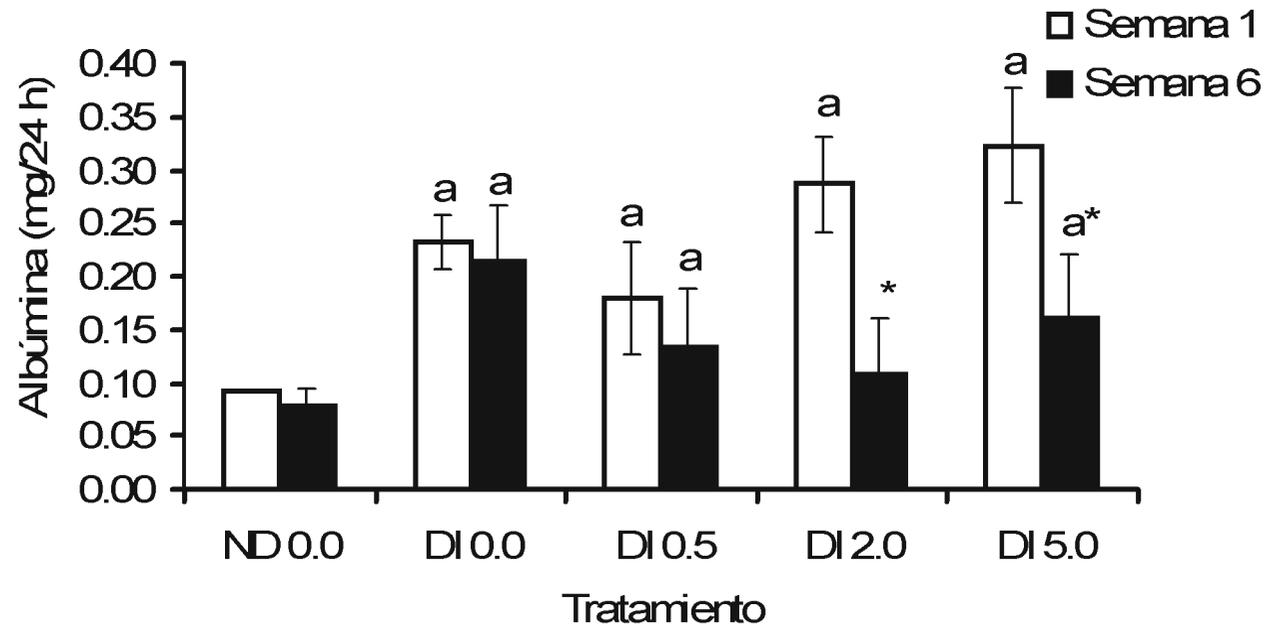


Figura 7. Efecto del jarabe de maguey mezcalero sobre la concentración de albúmina (en la orina de 24 horas) de ratas diabéticas y no diabéticas. Los valores son expresados como medias \pm error estándar (n=6 con dos réplicas para cada grupo.). ^a Valor diferente (P<0.05) cuando se le comparó con el grupo no diabético control (0.0 g/kg). *Valor diferente (P<0.05) cuando se le comparó con su valor en la semana 1. ND: no diabético, DI: diabético.

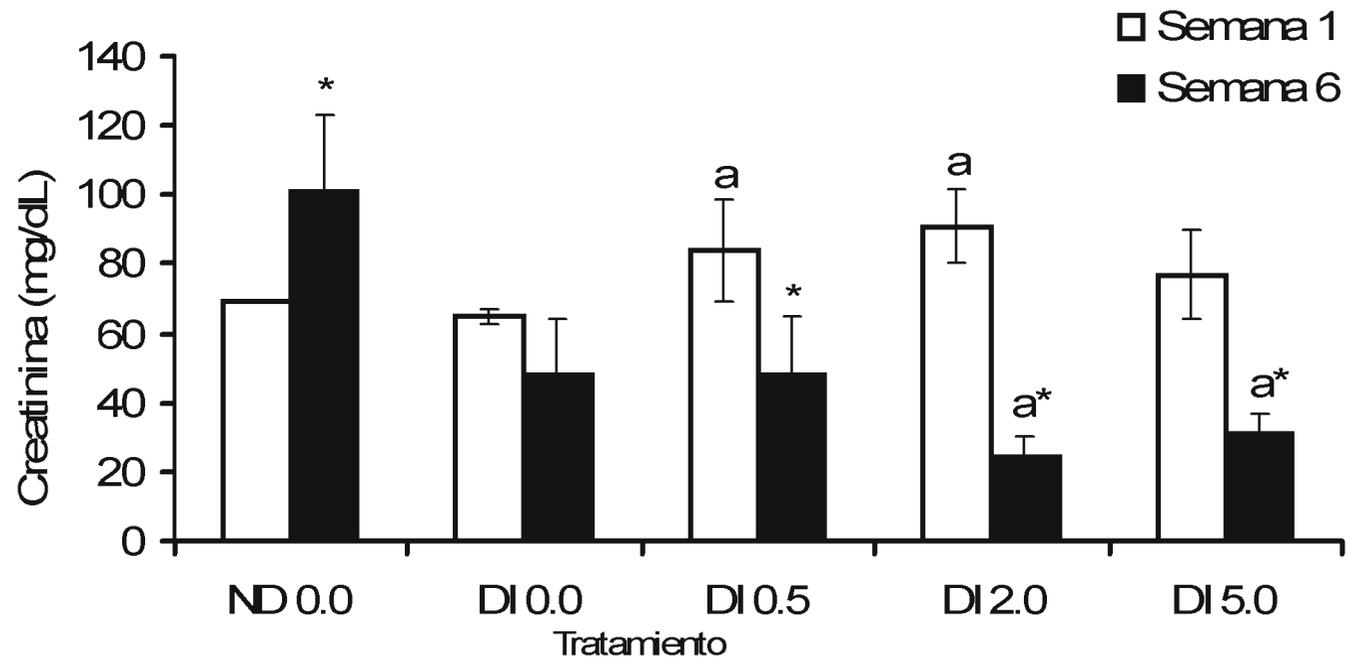


Figura 8. Efecto del jarabe de maguey mezcalero sobre la concentración de creatinina (en la orina de 24 horas) de ratas diabéticas y no diabéticas. Los valores son expresados como medias \pm error estándar (n=6 con dos réplicas para cada grupo.). ^a Valor diferente (P<0.05) cuando se le comparó con el grupo no diabético control (0.0 g/kg). * Valor diferente (P<0.05) cuando se le comparó con su valor en la semana 1. ND: no diabético, DI: diabético.

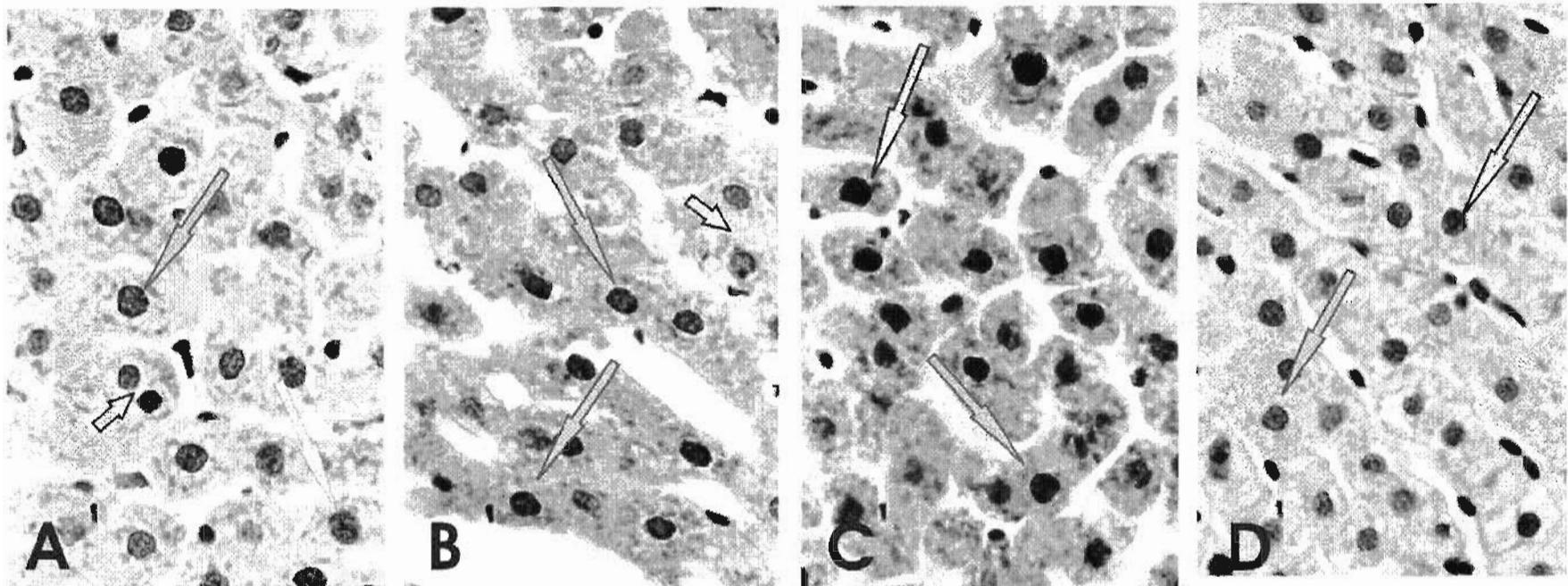


Figura 9. Microfotografía del hígado de ratas no diabéticas alimentadas con jarabe de maguey A) 0.0, B) 0.5, C) 2.0 y D) 5.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso. Nótese que todos los tratamientos muestran una morfología semejante a la del control. Hepatocitos normales (flecha larga), algunos binucleados (flecha corta), mostrando límites celulares bien definidos. H-E 1000 x.

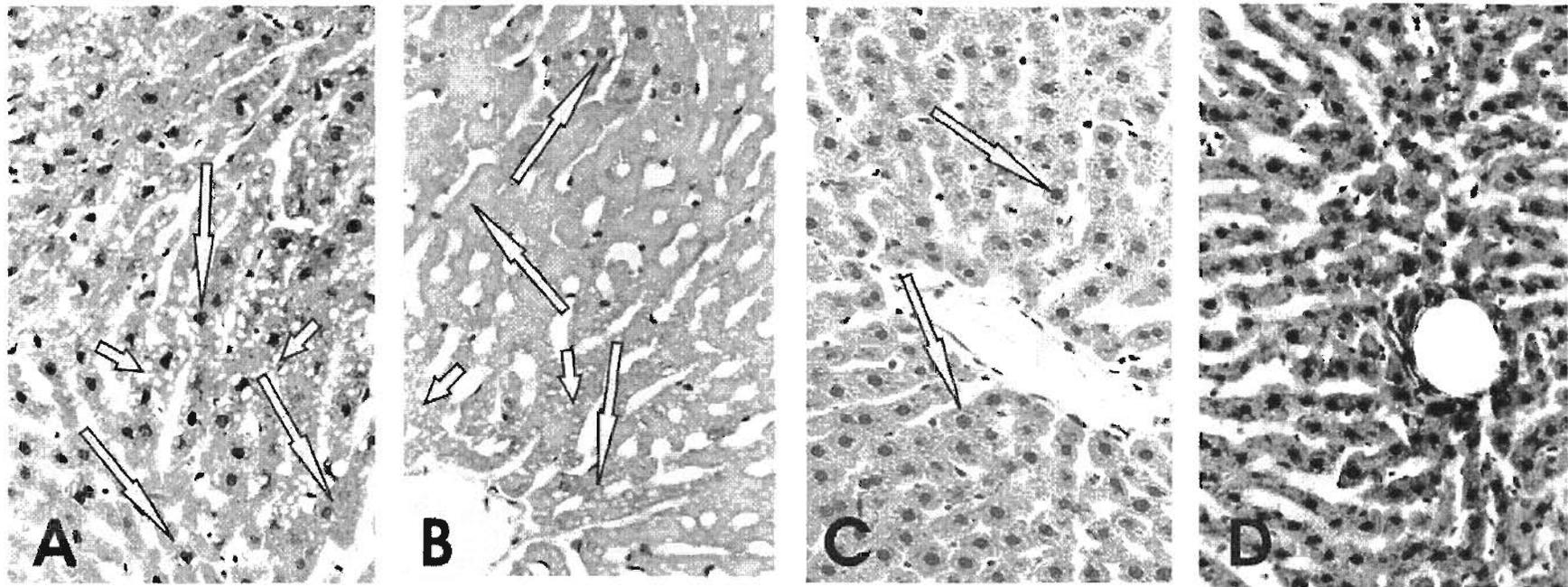


Figura 10. Microfotografía del hígado de ratas diabéticas alimentadas con jarabe de maguey. A) 0.0, B) 0.5, C) 2.0 y D) 5.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso. Los grupos 0.0 y 0.5 presentan hepatocitos (flecha larga) con límites imprecisos y con acumulación de lípidos en el citoplasma (flecha corta). Obsérvese en C, a los hepatocitos con límites bien definidos (flecha) y la ausencia de lípidos intracelulares en C y en D. H-E 400 x.

4. Conclusiones generales

Un número considerable de investigaciones con modelos animales han confirmado que el consumo de fructosa (en forma de jarabes ricos en fructosa o como fructosa pura), en cantidades que van del 21% al 67% del contenido calórico total, provoca aumento de peso, resistencia a la insulina (evaluada como intolerancia a glucosa, disminución de sensibilidad a la insulina o hiperinsulinemia), hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, aumento de glucosilación no enzimática (que acelera procesos de envejecimiento) y oxidación, sobre todo en individuos diabéticos.

Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación muestran que el jarabe de maguey mezcalero, que es rico en fructosa, en dosis de 0.5 a 5.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso, no provoca los efectos negativos atribuidos a la fructosa, en relación con el aumento de peso y esteatosis hepática; así como tampoco altera los parámetros relativos al funcionamiento renal. La hipertrigliceridemia frecuentemente señalada como resultado del consumo de fructosa, se presentó sólo en los animales diabéticos que consumieron la dosis mayor. Sólo en las ratas diabéticas que consumieron la dosis de 0.5 g, se registró aumento en la concentración sanguínea de hemoglobina glucosilada A_{1c}.

Por otro lado, se comprobaron los efectos positivos en el control glucémico, de cantidades pequeñas de fructosa (0.1 g de fructosa/kg de peso), aun con las dosis de 2.0 y 5.0 g de fructosa en jarabe/kg de peso, que resultan ser significativamente mayores. En cuanto a las valoraciones morfológicas, no sólo no se presentó esteatosis hepática, si no que el jarabe produjo un efecto protector contra esta patología.

El hecho de que el jarabe de maguey rico en fructosa no haya propiciado los efectos negativos que provoca la fructosa en animales, puede deberse a que contiene otros compuestos que los atenúan o inhiben. Un ejemplo de ellos pueden ser los fructooligosacáridos, que de acuerdo con las investigaciones referidas, evitan la acumulación de triglicéridos en el hígado y con ello la esteatosis. Por lo

anterior, se requieren más estudios para identificar los compuestos en el jarabe de maguey mezcalero potosino que provocan estos efectos, así como las vías metabólicas que lo producen.