

Genética Médica News

El consumo materno de fructosa afecta la producción placentaria de H₂S: impacto en parámetros relacionados con la preeclampsia

 abril 26, 2024

Madelín Pérez-Armas, Elena Fauste, Cristina Donis, Silvia Rodrigo, Lourdes Rodríguez, J. Álvarez-Millán¹, María I. Panadero, Paola Otero y Carlos Bocos.



Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU, CEU Universities, Montepríncipe, Boadilla del Monte, Madrid. ¹Laboratorios CQS, Rivas-Vaciamadrid (Madrid).

El **sulfuro de hidrógeno** (H₂S) es un gasotransmisor endógeno implicado en varios procesos fisiológicos y patológicos. Entre ellos se encuentra la respuesta inflamatoria, al presentar un efecto antiinflamatorio en una gran cantidad de tejidos. Por otro lado, el H₂S presenta también una función vasodilatadora, siendo este el motivo por el que varios estudios han puesto de manifiesto el papel relevante de este gasotransmisor en diversos procesos clave en el embarazo tales como el parto, o complicaciones durante éste como la preeclampsia.

La **preeclampsia** es una patología que tiene lugar durante la gestación y se caracteriza por un aumento de la presión arterial, acompañada de daño a otros órganos, más comúnmente, hígado y riñones. En consecuencia, esta patología provoca la muerte de más de 50.000 mujeres embarazadas en todo el mundo cada año. Además, es una causa importante de morbilidad y mortalidad fetal. Desafortunadamente, el parto es el único tratamiento eficaz disponible, lo que plantea la importancia de profundizar en el conocimiento de la patogénesis y los factores de riesgo que pueden promover el desarrollo de esta enfermedad.

Durante la gestación, el ambiente al que está expuesto el feto influye significativamente en el riesgo de padecer ciertas enfermedades en la vida adulta, por lo que el estado de salud de la madre es un factor clave para el correcto desarrollo de su descendencia. De hecho, la programación fetal es un proceso de adaptación que ocurre precisamente durante la gestación. A través de este proceso, complicaciones como la diabetes gestacional, el estrés o una mala nutrición de la madre producen modificaciones fenotípicas en el feto que conducen a cambios en el metabolismo postnatal y a una mayor susceptibilidad al desarrollo de enfermedades crónicas en la etapa adulta.

En este proceso, **la placenta juega un papel fundamental, ya que es responsable, entre otros, del intercambio de nutrientes entre la madre y el feto**, produciéndose una plasticidad fetal que permite que el feto se adapte al entorno prenatal. Si se produjera un inadecuado funcionamiento de la placenta, el transporte de nutrientes hacia el feto se vería afectado, desencadenándose así una serie de **alteraciones epigenéticas que modificarían a posteriori la expresión de diversos genes**, lo que podría tener consecuencias a largo plazo afectando negativamente el correcto desarrollo de la prole.

La adaptación del feto al ambiente prenatal produce cambios epigenéticos que se mantienen tras el parto, ya que se espera que estas condiciones intrauterinas se mantengan postnatalmente. Estas modificaciones pueden ser irreversibles y continuar en la vida adulta, produciéndose un desequilibrio en la homeostasis al no darse las mismas condiciones durante el embarazo que luego ya de adulto. La epigenética estudia los



cambios hereditarios en los que la expresión de los genes se ve alterada sin modificarse la secuencia del DNA, esto es, sin variaciones en el genotipo, pero sí a nivel fenotípico.

La **fructosa** es un monosacárido utilizado en la industria alimentaria, ya sea en forma de sacarosa o jarabe de maíz rico en fructosa, como edulcorante en bebidas azucaradas, bollería industrial, alimentos procesados o salsas. Su utilización y consumo ha experimentado un rápido aumento en las últimas décadas. Esto es debido, entre otras causas, a su mayor poder edulcorante y menor índice glucémico en comparación con la glucosa. En consecuencia, la fructosa se propuso como una alternativa a la glucosa para los pacientes diabéticos. Sin embargo, numerosos estudios han confirmado que el consumo de este azúcar se asocia con un mayor riesgo de obesidad, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, menor sensibilidad a la insulina, hipertrigliceridemia y mayor producción de especies reactivas de oxígeno. A pesar de todas estas alteraciones relacionadas con la ingesta de fructosa, su consumo no está contraindicado durante la gestación.

De hecho, en estudios realizados por nuestro grupo de investigación hemos demostrado que el consumo materno de fructosa provoca alteraciones graves, tanto en la gestación como en la descendencia. Así, un grupo de ratas, una vez hechas gestantes, se dividió en dos grupos experimentales: uno control, que recibió agua sin aditivo, y otro que consumió agua de bebida suplementada con fructosa al 10% (p/v). La descendencia hembra de las madres-fructosa se volvió a cruzar y durante su gestación (F1) se dividió en dos grupos: uno que tomó agua sin aditivo (FC) y el otro, agua suplementada con fructosa (FF). En paralelo, se desarrolló un grupo control de gestantes que nunca recibió fructosa (CC).

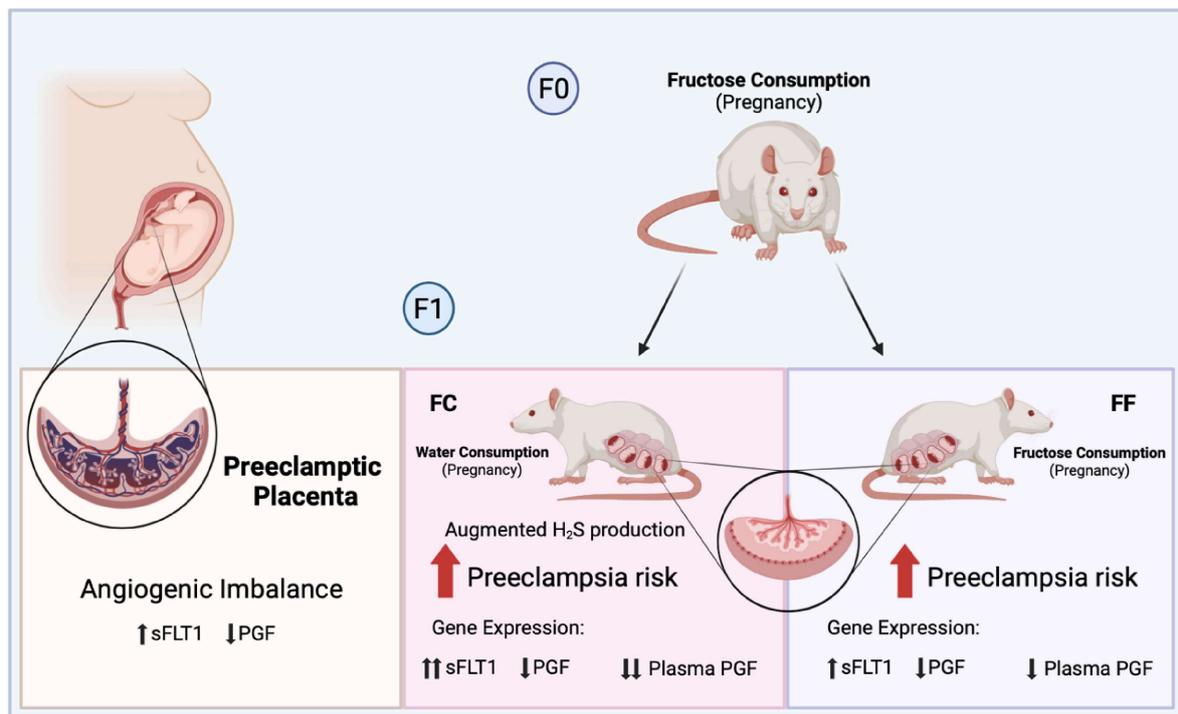
El hallazgo más sorprendente de este estudio es que en los fetos procedentes de la F1, cuyas madres no recibieron ningún tipo de suplementación (FC), se encontraron diversas alteraciones metabólicas, tales como una mayor acumulación de lípidos y una mayor peroxidación de lípidos a nivel hepático. Estos datos resultaron muy llamativos dado que ni los fetos ni sus madres habían sido suplementados con fructosa y únicamente sus abuelas (la generación F0) habían consumido dicho azúcar. Estos hallazgos ponen de manifiesto que las alteraciones epigenéticas inducidas por el consumo de fructosa en la gestación se transmiten de generación en generación.

A la vista de estos resultados y teniendo en cuenta que **el H₂S juega un papel fundamental durante el embarazo y en el desarrollo de preeclampsia**, nos planteamos las siguientes cuestiones: ¿cómo afecta el consumo de fructosa a la producción de H₂S a nivel de la placenta?, ¿puede el consumo materno de fructosa afectar a la producción de H₂S en la descendencia durante su gestación?, y ¿puede el consumo de este azúcar durante la gestación aumentar el riesgo de desarrollar preeclampsia? Para dar respuesta a estas cuestiones se utilizó de nuevo el diseño experimental anteriormente descrito estudiando los efectos de la ingesta materna de fructosa en los tres grupos de ratas gestantes controlados: CC, FC y FF.



Tras la realización de este estudio conseguimos demostrar, por primera vez y al contrario de lo que se pensaba, que **la producción de H₂S a nivel de la placenta se produce principalmente por vía no enzimática**. Este inesperado hallazgo pone de manifiesto la necesidad de estudiar la producción de H₂S y no sólo la expresión o presencia de las enzimas implicadas en la transulfuración (vía de síntesis de este gasotransmisor) para poder comprender mejor su implicación en procesos fisiológicos y patológicos del embarazo.

Otro resultado llamativo que encontramos es que **la ingesta de fructosa durante la gestación disminuye la producción placentaria de H₂S**. Dado que el H₂S parece desempeñar un papel protector frente a embarazos patológicos, nos planteamos si el consumo de fructosa durante la gestación podría aumentar el riesgo de preeclampsia.



Resumen de los resultados del trabajo. Perez-Armas et al, 2024.

Y así fue ya que, inesperadamente, observamos que la ingesta materna de fructosa era suficiente para afectar significativamente en la descendencia la síntesis y liberación de diversos factores involucrados en la preeclampsia y que podrían contribuir al riesgo de desarrollar esta patología. El efecto se observó tanto en las descendientes de madres-fructosa que habían tomado fructosa en su gestación (FF) como en las que tomaron agua sin aditivos (FC). Así, el consumo materno de fructosa indujo en la descendencia la síntesis placentaria de factores antiangiogénicos, como sFlt1 y sEng, mientras que redujo la síntesis de factores proangiogénicos, al disminuir la producción de pleiotrofina en la placenta, así como la síntesis y liberación del factor de crecimiento placentario (PGF) al plasma.



En relación con estos resultados, diversos estudios han demostrado que los niveles circulantes de tanto sFlt1, el inhibidor endógeno del factor de crecimiento endotelial

vascular (VEGF), como la endoglina soluble (sEng), se encuentran elevados varias semanas antes del inicio de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia. Además, también se ha descrito que los niveles de PGF disminuyen en el primer trimestre en mujeres embarazadas que posteriormente desarrollan esta patología.

Curiosamente, todos estos cambios observados en proteínas relacionadas con el riesgo de desarrollar preeclampsia se correlacionaron mejor con la disminución en la producción hepática de H₂S, tanto en el grupo FC como en el FF, que con las variaciones encontradas en la producción placentaria de este gasotransmisor. Ello concordaría con el hecho de que el órgano principal en la producción de H₂S con propiedades protectoras contra la preeclampsia es, precisamente, el hígado.

Es de resaltar que varias de las características del riesgo a sufrir preeclampsia propuestas por Nakagawa en relación con el consumo de fructosa se observaron tanto en el grupo FC como en el FF, tales como estrés oxidativo, resistencia a la insulina, hígado graso y aumento del ácido úrico placentario. Sin embargo, no se encontraron otras alteraciones como la reducción del peso fetal o la elevación de las enzimas hepáticas.

Por otro lado, si consideramos todas las manifestaciones clínicas típicas de la preeclampsia, como son la hipertensión, la proteinuria, la disfunción endotelial, la vascularización placentaria anormal y el desequilibrio en los factores angiogénicos, en el presente estudio encontramos que estas dos últimas podrían verse afectadas tanto en las gestantes FC como FF. Por lo tanto, para confirmar que tanto el consumo de fructosa como la ingesta materna de fructosa contribuyen a un mayor riesgo de preeclampsia, sería necesario confirmar la presencia de esas otras características típicas de esta patología. Finalmente, **queda pendiente demostrar, además, que estos hallazgos que se han encontrado en animales de experimentación podrían extrapolarse al ser humano.**

En conclusión, observando los resultados obtenidos, **es incuestionable la influencia negativa del consumo de fructosa sobre el desequilibrio angiogénico y el consiguiente posible riesgo a desarrollar preeclampsia.** Esto refuerza la necesidad urgente de reducir drásticamente el consumo de bebidas azucaradas con fructosa, sobre todo durante el embarazo.

Artículo científico: Pérez-Armas, M., Fauste, E., Donis, C., Rodrigo, S., Rodríguez, L., Álvarez-Millán, J. J., Panadero, M. I., Otero, P., & Bocos, C. Fructose Consumption Affects Placental Production of H₂S: Impact on Preeclampsia-Related Parameters. *Nutrients*, 2024, 16(2), 309. <https://doi.org/10.3390/nu16020309>

Bibliografía:



Wallace JL, et al. Anti-inflammatory and cytoprotective actions of hydrogen sulfide: translation to therapeutics. *Antioxid Redox Signal*. 2015;22(5):398-410.

- Holwerda KM, et al. Hydrogen sulfide producing enzymes in pregnancy and preeclampsia. *Placenta*. 2012;33(6):518-21.
- Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012;36(1):56-9.
- Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275-89.
- Hocher B. Fetal programming of cardiovascular diseases in later life—mechanisms beyond maternal undernutrition. *The Journal of physiology*. 2007;579(Pt 2):287.
- Perrone S, Santacroce A, Picardi A, Buonocore G. Fetal programming and early identification of newborns at high risk of free radical-mediated diseases. *World journal of clinical pediatrics*. 2016;5(2):172.
- Marciniak A, Patro-Małyza J, Kimber-Trojnar Ż, Marciniak B, Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;56(2):133-8.
- Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature*. 2007;447(7143):396-8.
- Carvallo P, Carvallo E, Barbosa-da-Silva S, Mandarim-de-Lacerda CA, Hernández A, del-Sol M. Efectos metabólicos del consumo excesivo de fructosa añadida. *International Journal of Morphology*. 2019;37(3):1058-66.
- Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2018;128(2):545-55.
- Fauste E, Panadero MI, Donis C, Otero P, Bocos C. Pregnancy Is Enough to Provoke Deleterious Effects in Descendants of Fructose-Fed Mothers and Their Fetuses. *Nutrients*. 2021;13(10).
- Fauste E, Rodrigo S, Aguirre R, Donis C, Rodríguez L, Álvarez-Millán JJ, et al. Maternal Fructose Intake Increases Liver H₂S Synthesis but Exacerbates its Fructose-Induced Decrease in Female Progeny. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2020;64(18):2000628.
- Zhang YX, Jing MR, Cai CB, Zhu SG, Zhang CJ, Wang QM, et al. Role of hydrogen sulphide in physiological and pathological angiogenesis. *Cell Prolif*. 2023;56(3):e13374.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672-83.
- Park JE, Chen HH, Winer J, Houck KA, Ferrara N. Placenta growth factor. Potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo, and high affinity binding to Flt-1 but not to Flk-1/KDR. *J Biol Chem*. 1994;269(41):25646-54.
- Wang K, Ahmad S, Cai M, Rennie J, Fujisawa T, Crispi F, et al. Dysregulation of Hydrogen Sulfide Producing Enzyme Cystathionine γ -lyase Contributes to Maternal Hypertension and Placental Abnormalities in Preeclampsia. *Circulation*. 2013;127(25):2514-22.
- Nakagawa T, Ana A-H, Kosugi T, Sanchez-Lozada LG, Stenvinkel P, Kublickiene K, et al. Fructose might be a clue to the origin of preeclampsia insights from nature and evolution. *Hypertens Res*. 2023;46(3):646-53.



Si gustado esta noticia y quieres aprender más sobre **Genética en Medicina**, te interesan nuestros **cursos y formación universitaria**, como el **“Máster de Medicina de**