



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

ASOCIACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE FRUCTOSA, Y LA  
ALBUMINURIA, CONTROL GLUCÉMICO Y DISLIPIDEMIA EN PACIENTES  
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

**T E S I S D E P O S T G R A D O**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

**ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO**

PRESENTA:

**DR. MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ SÁMANO**

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ**

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2013





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HOJA DE AUTORIZACIÓN**

**DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN.

**DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ**

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

PROFESOR TITULAR DE LA SUBESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA  
Y METABOLISMO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN.

DIRECTOR DE TESIS

### **OTROS AUTORES:**

Dra. Paloma Almeda Valdés. Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Dr. Daniel Cuevas Ramos. Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Dra. Roopa Mehta. Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Lic. Nut. Iliana Manjarrez. Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

M.C. Griselda. X. Brito Córdova. Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Lic. Nut. Ana Laura López González. Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Manuel Alejandro López Flores A La Torre. Universidad Panamericana.

**AGRADECIMIENTO:**

A Dios, a mi esposa, el amor de mi vida: Luz del Carmen, a mis hijos: Lucecita y Miguel, a mi familia, a mis maestros y amigos.

## **CONTENIDO**

1. Introducción y marco teórico.
2. Planteamiento del problema.
3. Justificación.
4. Consecuencias de la investigación.
5. Hipótesis.
6. Área de estudio.
7. Objetivos del estudio.
  - a. Generales.
  - b. Específicos.
8. Material y métodos.
9. Resultados.
10. Discusión y conclusiones.
11. Bibliografía.

## **1.- Introducción y marco teórico**

La fructosa es un monosacárido presente en mayor cantidad en la fruta, en la miel, en la sacarosa (disacárido compuesto por glucosa y fructosa) y en el jarabe de maíz alto en fructosa (55/45% fructosa/glucosa). Al ingerir fructosa, esta se absorbe por transporte activo a una tasa más lenta que la glucosa. Una vez absorbida 60-70% va al hígado y 30% va al riñón, tejido adiposo y otros órganos. La co-ingestión con glucosa aumenta su capacidad de absorción. La capacidad intestinal de absorción de fructosa es de 30-40 g [1].

A diferencia de la glucosa que se fosforila por la hexocinasa, la fructosa se fosforila por la cetohehexocinasa.

La fructosa entra a la célula por el transportador GLUT-5 (específico para fructosa) y por el GLUT 2 que también transporta glucosa y galactosa. Entra a la glucólisis de una manera no regulada, por lo que su presencia sostenida podría alterar diversos procesos fisiológicos por ejemplo: depleción hepática de ATP, disminución de la síntesis de proteínas, cambios pro-inflamatorios y oxidantes. La fructosa estimula moderadamente la secreción de insulina. La insulina a su vez estimula la secreción de leptina por los adipocitos y disminuye la saciedad. La fructosa no requiere de insulina para entrar a las células, ingresa rápidamente a los hepatocitos, se convierte a fructosa 1-fosfato y no pasa por los pasos limitantes del metabolismo de la glucosa: la fructosa 1-fosfato se metaboliza a triosa-fosfato por la aldolasa B y posteriormente a acil-glicerol, diacilglicerol, lactato, glucosa, triglicéridos y glucógeno. [1]

La gluconeogénesis a partir de la fructosa se incrementa con el ayuno prolongado y la diabetes mellitus (DM) descontrolada. La fructosa también puede formar acetil-CoA, que puede ser usada para la síntesis de ácidos grasos. El consumo crónico de fructosa aumenta la actividad de las enzimas lipogénicas, lo que provoca incremento en la producción hepática de triglicéridos y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (lipogénesis de novo). [1]

Al ingerir fructosa no hay una elevación tan marcada de la glucosa postprandial. A mediano plazo incrementa la concentración de colesterol LDL (11%) e incrementa la concentración de triglicéridos (en ayuno y postprandial) en pacientes con hiperinsulinemia. Al no incrementar tanto la insulina en comparación con la glucosa, la fructosa, hace que haya una menor activación de la lipasa lipoprotéica en el tejido adiposo con una consecuente disminución de la depuración de triglicéridos. La concentración pico de fructosa después de una carga es de 5-10 mg/dL y regresa a cero en 4 horas. Otras consecuencias deletéreas de la fructosa incluyen: incremento en la síntesis de ácidos grasos, incremento del estrés del retículo endoplásmico, activación de la cinasa n-terminal Jun, disfunción mitocondrial e incremento de apoptosis. [1]

La fructosa eleva la concentración de ácido úrico debido a que entra a hígado, se fosforila y produce una depleción de ATP, la cual a su vez, estimula la deaminasa de adenosina monofosfato y el paso de AMP a ácido úrico. Después de la ingesta de fructosa los niveles de ácido úrico se pueden incrementar en 30 minutos. La elevación del ácido úrico a su vez puede provocar daño renal, por efectos proinflamatorios y oxidativos.

La fructosa es el carbohidrato natural más dulce y más soluble. En 1960 se empezaron a producir jarabes altos en fructosa a partir del almidón de maíz. El sabor del jarabe de maíz alto en fructosa al 55%, es equivalente a la sacarosa. Por su costo fue adoptado por la industria refresquera a mediados de los 80's. El consumo elevado de fructosa se ha



asociado con un incremento en la presión arterial. La ingesta de 200 g de fructosa al día por 2 semanas, elevan la presión y el ácido úrico en hombres sanos. El alopurinol previene la elevación del ácido úrico y la presión arterial. En Estados Unidos, en 1977, se estimó que el consumo promedio de fructosa era de 37 g/día (8% del consumo de energía). En 1987 este se incrementó a 39 g/día (9% del consumo de energía). En 1994 se incrementó a 55g/día (10% del consumo de energía) y para el 2008 se estimó que el consumo de sacarosa y fructosa correspondió al 24% de la dieta en EUA. [1]

En 29 monos Rhesus se observó que el consumo de una bebida con 75 g de fructosa durante 12 meses, provocó que presentaran incremento en la grasa corporal, resistencia a la insulina y dislipidemia. Además, 4 monos (15%) desarrollaron diabetes. [2]

En 20 humanos una dieta alta en fructosa (150 g diarios x 4 semanas, comparada con 150 g de glucosa en 20 pacientes), provocó un incremento estadísticamente significativo de la concentración de triglicéridos en los pacientes que recibieron dieta alta en fructosa. [3]

En individuos sanos un consumo moderado de fructosa (80 g día) por 3 semanas, disminuyó la sensibilidad a la insulina, comparado con dietas con 40 g de glucosa, 40 g de fructosa u 80 g de sacarosa. [4]

Otro estudio en humanos (n=17), a los que se les administraron bebidas endulzadas con fructosa (25% de los requerimientos de energía) por 10 semanas, comparado con un grupo que recibió bebidas endulzadas con glucosa, se observó que los individuos que ingirieron la bebida con fructosa presentaron mayor adiposidad visceral, mayor concentración de triglicéridos, mayor lipogénesis de novo, mayor concentración de LDL, Apo B-100, LDL pequeñas y densas, LDL oxidadas, mayor concentración de glucosa e insulina y menor sensibilidad a la insulina. [5]

El mismo grupo de investigadores, observó que el ingerir bebidas endulzadas con fructosa por 10 semanas, incrementa la concentración de ácido úrico, proteína de unión a retinol-4 y gamma glutamil transferasa en pacientes con sobrepeso u obesidad. [6]

Un meta-análisis, publicado en 2012, que incluyó 18 estudios (n=209), en el que se evaluó el efecto de la sustitución isocalórica de otros carbohidratos por fructosa en pacientes con DM2, se observó una disminución de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 0.53%, sin alteración en la concentración de glucosa o insulina. [7] Otro meta-análisis que evaluó el efecto de la sustitución isocalórica de carbohidratos por fructosa, encontró efectos heterogéneos en el perfil de lípidos. Se observó un incremento en la concentración de triglicéridos cuando la dosis de fructosa era > 60 g día. [8]

En ratas, se ha observado que la dieta alta en fructosa acelera la progresión del daño renal, provoca esclerosis glomerular, atrofia tubular, dilatación tubular e infiltración celular [9]. En otro estudio en ratas, la dieta alta en fructosa (60 vs 10%) provocó hipertrofia renal, hipertensión glomerular, vasoconstricción cortical y daño arteriolar aferente. [9]

En un estudio prospectivo a 14 años, con 3296 individuos de la cohorte de las enfermeras de EUA, evaluando la dieta con un cuestionario de frecuencia semicuantitativo, el consumo de fructosa no se asoció a la presencia de microalbuminuria o al deterioro de la función renal. [10]

En un estudio transversal que usó los datos de la encuesta Nacional de Salud y Nutrición de EUA que evaluó el consumo de refresco y la albuminuria (n=9358 pacientes), se observó una asociación entre el consumo de más de 2 bebidas azucaradas al día y la presencia de albuminuria (OR=1.40 [IC 95%: 1.13-1.74). [11]

Hay 2 estudios en humanos que evalúan el efecto del consumo de una dieta baja en fructosa. El primero, incluyó 66 pacientes con sobrepeso u obesidad, los cuales fueron

sometidos a una dieta baja en fructosa (< 10g por 2 semanas y < 20 g por 4 semanas), fueron comparados con un grupo con consumo moderado de fructosa 50 a 70 g, por 6 semanas. Se observó en ambos grupos, con dieta baja en fructosa, disminución de peso, presión arterial sistólica y diastólica, porcentaje de grasa, ácido úrico, triglicéridos, resistencia a la insulina y glucosa de ayuno. [12]

En otro estudio, 28 pacientes con enfermedad renal crónica no diabética estadios 2 y 3 de KDOQI, fueron sometidos a un cambio de dieta de 60 g fructosa al día (basal) por una dieta baja en fructosa (12 g día) por 6 semanas y luego reanudaron la dieta normal por 6 semanas. Se observó una disminución del ácido úrico, presión arterial media, niveles de insulina y una disminución no significativa de la proteinuria ( $0.12 \pm 0.19$  g/día a  $0.05 \pm 0.11$  g/día) con la dieta baja en fructosa. [13]

## **2.- Planteamiento del problema**

Se desconoce la asociación entre el consumo de fructosa y la albuminuria en pacientes con DM tipo 2.

### **3.- Justificación**

Es relevante investigar la relación que existe entre el consumo de fructosa y la albuminuria, control glucémico (HbA1c) y dislipidemia en pacientes con DM2. El identificar una asociación permitirá continuar con esta línea de investigación.

#### **4.- Consecuencias de la investigación**

A partir de la realización de esta investigación, no se generaron ningún tipo de repercusiones en el ámbito legal, económico ni ético.

#### **5.- Hipótesis**

En individuos con DM2 un mayor consumo de fructosa se asociará con mayor cantidad de albuminuria.

#### **6.- Área de estudio**

Consulta externa de Diabetes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ). Que recibieron atención en junio y julio del 2013.

## **7.- Objetivos del estudio**

### **a.- Generales:**

Evaluar la correlación entre el consumo de fructosa y la albuminuria en pacientes con DM2.

### **b.- Específicos:**

Correlacionar el consumo de fructosa con los niveles de:

- glucosa en ayuno
- HbA1c
- triglicéridos
- colesterol LDL
- colesterol HDL
- peso
- circunferencia de cintura (total y sagital)
- porcentaje de grasa

## **8.- Material y métodos**

### a) Diseño del estudio

Se trató de un estudio prolectivo, comparativo, transversal.

### b) Descripción de la maniobra

Los pacientes fueron seleccionados de manera consecutiva de la consulta externa de Diabetes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán hasta completar el tamaño de muestra. Después de la firma del consentimiento informado, los pacientes fueron sometidos a la siguiente evaluación:

*Evaluación clínica:*

Se hizo una historia clínica y exploración física completa con el fin de confirmar la presencia de los criterios de inclusión y descartar la presencia de criterios de exclusión. Se realizó una evaluación de las medidas antropométricas (circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, talla y peso), medición de la presión arterial. Se realizó interrogatorio para documentar antecedentes de enfermedad coronaria, estado menopáusico y uso de terapia hormonal, tabaquismo, consumo de alcohol y actividad física (mediante cuestionario de actividad física validado en población mexicana). [11]

*Evaluación nutricional:*

Se utilizó un registro prospectivo de consumo de alimentos de 24 horas de 2 días de entre semana y 1 día de fin de semana.

Se calculó el consumo diario de fructosa a partir de tablas de alimentos.

- a. Tabla de contenido de fructosa del gobierno australiano: Nuttab 2010 online.  
<http://www.foodstandards.gov.au/consumerinformation/nuttab2010/nuttab2010online/researchabledatabase/onlineversion.cfm?&action=nutrientFoods&category=Proximates&nutrientID=FRU>.
- b. Tabla de contenido de fructosa del departamento de agricultura de Estados Unidos online:



<http://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/6098?fg=&man=&facet=&format=&count=&max=25&offset=&sort=&qlookup=FRUCTOSE>.

### *Mediciones bioquímicas y antropométricas*

El laboratorio central del INCMNSZ realizó todas las mediciones de laboratorio bioquímico. Las mediciones se realizaron con métodos estandarizados disponibles en el mercado. La glucosa, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos fueron medidos usando el analizador Synchron CX (Beckman Systems, Fullerton CA). Los coeficientes de variación para el colesterol y HDL-C fueron de 3,3 y 2,5%, respectivamente. Las mediciones antropométricas se realizaron después de que los participantes se quitaron los zapatos y prendas superiores. El peso corporal se midió con una báscula (Health o meter Inc, Bridgeview IL) con calibración de todos los días. Todos los sujetos fueron instruidos para estar en el centro de la báscula de peso durante la evaluación. La altura se obtuvo utilizando un estadiómetro de piso. La talla se midió con una precisión de 0.5 cm. La circunferencia de cintura se midió con una precisión de 0.1 cm en el nivel de la mayor extensión frontal del abdomen, entre la parte inferior de la caja torácica y la parte superior de la cresta ilíaca. El IMC se calculó con el peso (kg) dividido por el cuadrado de la altura (m<sup>2</sup>). La presión arterial se midió después de un descanso de por lo menos 10 minutos. El comité de ética de nuestra institución aprobó el estudio. Todos los procedimientos se realizaron en conformidad con la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos.

### *Criterios de inclusión*

- a) Pacientes con DM2.
- b) Cualquier tiempo de evolución.

- c) Pacientes mayores de 18 años y menores de 75.
- d) Pacientes de ambos géneros.
- e) Pacientes con albuminuria > 30 mg/día (determinada en los últimos tres meses) y menor de 3000 mg/día.
- f) Pacientes con retinopatía diabética (cualquier grado).
- g) Con IMC mayor a 25.
- h) Con HbA1c menor a 12%.
- i) Pacientes con depuración de creatinina < 90 mL/min y > 15 mL/min.
- j) Pacientes que firmen el consentimiento informado.

*Criterios de exclusión*

1. Pacientes con glomerulonefritis o nefropatía de cualquier otra etiología (excepto hipertensión).
2. Pacientes con un IMC mayor de 40.
3. Pacientes con otros tipos de diabetes.
4. Pacientes en ERC terminal (KDOQI 5).
5. Pacientes hospitalizados en los últimos 3 meses.
6. Pacientes con alguna enfermedad de mal pronóstico a corto plazo (por ejemplo: cáncer).
7. Pacientes con enfermedades autoinmunes.

8. Pacientes con infección aguda de vías respiratorias o síndrome febril.
9. Pacientes con alguna enfermedad crónica distinta a la que se van evaluar por ejemplo: VIH, enfermedades reumatológicas, cirrosis hepática.
10. Pacientes que se encuentren embarazadas al momento del estudio.
11. Pacientes que no acepten la evaluación nutricional al momento del estudio.
12. Pacientes que no colaboren con la evaluación antropométrica.

### **Estadística**

Los datos distribuidos normalmente, determinados por la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se expresan como media y desviación estándar ( $\pm$  DE), mientras que las variables con una distribución no normal, se reportan como mediana (intervalo intercuartil). Se realizó  $\chi^2$ , para la comparación entre hombres y mujeres. Se usó T de Student o U de Mann-Whitney para la comparación entre los 2 grupos de consumo de fructosa.

Los coeficientes de correlación entre el consumo de fructosa y las variables clínicas y bioquímicas (incluida la microalbuminuria) fueron evaluados con el test de Spearman, así también se usó un análisis de correlación parcial en la que se ajustó por peso y CC. Todos los valores p reportados se basan en dos pruebas unilaterales considerando  $\leq 0.05$  como significativa. Todos los análisis se realizaron con SPSS 17.0 (Chicago, IL).

## **9.- Resultados**

Las características de la población del estudio se muestran en la Tabla 1. Se incluyeron un total de 12 pacientes (58.3% hombres). La media de edad de la población estudiada fue de  $59.8 \pm 10.3$  años, 83% de los pacientes tenían antecedentes heredofamiliares de DM2, 41.7% consumían tabaco actualmente, el tiempo promedio de evolución de la diabetes fue de  $15.0 \pm 8.4$  años, 83% de los pacientes se encontraban recibiendo insulina, (3 IECA y 41% ARA II, la media del IMC fue de  $28.4 \pm 4.5$  kg/m<sup>2</sup>, con una circunferencia de cintura de  $101.9 \pm 14.1$ , la hemoglobina glucosilada promedio fue de  $9.9 \pm 2.1$  la mediana (intervalo intercuartil) de albuminuria fue de 187.9 (104.3 a 342.7) mg/día, la mediana de consumo de fructosa fue de 15.7 (9.7 a 24.3) g/día.

**Tabla 1.** Características clínicas y bioquímicas de los pacientes evaluados (n=12)

<b>Variable</b>	<b>Todos los pacientes (n=12)</b>
Edad (años)	$59.8 \pm 10.3$
Sexo (hombres, %)	7 (58.3)
AHF DM2 (%)	83 %
Tabaquismo actual (%)	41.7%
Tiempo evolución años	$15.0 \pm 8.4$
Uso de insulina (%)	83 %
Uso de IECA (%)	83%
Uso de ARA II (%)	41%
Peso (kg)	$77.0 \pm 17.0$
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$28.4 \pm 4.5$
CC (cm)	$101.9 \pm 14.1$
Porcentaje de grasa (%)	$30.5 \pm 9.0$
PAS (mmHg)	$140.8 \pm 21.08$
PAD (mmHg)	$81.5 \pm 11.0$
Glucosa de ayuno (mg/dL)	105.5 (93.5 a 215.5)

HbA1c %	9.9±2.1
CrS (mg/dL)	1.0±0.5
CT (mg/dL)	172.0±37.8
TG (mg/dL)	141.0 (98.0 a 177.0)
HDL (mg/dL)	45.0±4.7
LDL /mg/dl)	87.3±33.8
Albuminuria mg/día	187.9 (104.3 a 342.7)
Calorías totales por día	1909.4±501.9
Porcentaje de carbohidratos	52.5±8.7 %
Porcentaje de proteína	16.5±3.9 %
Porcentaje de grasa	30.8±6.3 %
Fructosa consumida (g/día)	15.7 (9.7 a 24.3)

Datos expresados como media ±DS, mediana (intervalo intercuartil), o frecuencia (%).

AHF= Antecedentes Heredo familiares, IECA= Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II= Antagonista de los receptores de angiotensina II, IMC=Índice de Masa Corporal, CC=Circunferencia de Cintura, PAS=Presión Arterial Sistólica, PAD=Presión Arterial Diastólica, HbA1c= Hemoglobina glucosilada, CrS= Creatinina sérica, CT= colesterol total, TG= Triglicéridos, HDL=Colesterol de Alta Densidad, LDL = Colesterol de baja densidad

Las características de los pacientes estratificados según la mediana de consumo de fructosa (15.7 g al día) se muestran en la Tabla 2. Llama la atención que los pacientes con mayor consumo de fructosa, presentan menor porcentaje de grasa, mayor HbA1c, mayores niveles de creatinina sérica, mayores niveles de triglicéridos y mayor cantidad de albuminuria, todos estadísticamente significativos.

**Tabla 2.** Características de los pacientes estratificados por la mediana en el consumo de fructosa (n=12)

Variables	Consumo de fructosa en g/día		p
	≤ 15.7 (n=6)	>15.7 (n=6)	
Edad (años)	59.8±11.68	59.8±9.9	0.59
Sexo (hombres, %)	66	50	0.41
AHF DM2 (%)	33	66	0.61
Tabaquismo actual (%)	33	50	0.41
Tiempo evolución años	14.2±7.3	15.6±9.8	0.30
Uso de insulina (%)	66	100	0.61
Uso de IECA (%)	33	66	0.41
Uso de ARA II (%)	33	16	0.61
Peso (kg)	83.1±18.6	70.8±15.9	0.56
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.8±3.7	27.1±5.24	0.43
CC (cm)	105.8±13.2	98.0±15.0	0.59
Porcentaje de grasa (%)	31.5±5.1	29.7±11.8	0.002
PAS (mmHg)	136.6±24.2	145.0±18.7	0.68
PAD (mmHg)	80.0±14.1	83.0±7.8	0.37
Glucosa de ayuno (mg/dL)	111.5 (66.9 a 242.5)	105.5 (98.7 a 196.2)	0.52
HbA1c %	9.6±2.2	10.2±2.1	0.03
CrS (mg/dL)	0.75±0.11	1.3±0.59	0.01
CT (mg/dL)	165.0 (106.5 a 201.0)	168.0 (146.5 a 223.7)	0.87
TG (mg/dL)	111.6±30.4	196.8±82.5	0.04
HDL (mg/dL)	45.1±2.4	45.0±6.6	0.08
Albuminuria mg/día	157.5 (47.0 a 203.3)	287.9 (119.8 a 929.5)	0.05
Fructosa consumida (g/día)	10.5 (6.8 a 13.8)	24.2 (21.5 a 37.5)	0.004

Datos expresados como media ±DS, mediana (intervalo intercuartil), o frecuencia (%). Los valores de p, se obtuvieron usando T de Student o U de Mann-Whitney según el tipo de variable.

AHF= Antecedentes Heredo familiares, IECA= Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II= Antagonista de los receptores de angiotensina II, IMC=Índice de Masa Corporal, CC=Circunferencia de Cintura, PAS=Presión Arterial Sistólica, PAD=Presión Arterial Diastólica, HbA1c= Hemoglobina glucosilada, CrS= Creatinina sérica, CT= colesterol total, TG= Triglicéridos, HDL=Colesterol de Alta Densidad, LDL = Colesterol de baja densidad

Las correlaciones y correlaciones parciales del consumo de fructosa con parámetros clínicos y bioquímicos se muestran en la Tabla 3. Existe una fuerte correlación positiva significativa entre el consumo de fructosa y los niveles de creatinina sérica y de

albuminuria, inclusive haciendo el ajuste par peso, circunferencia de cintura y tiempo de evolución de la diabetes).

**Tabla 3.** Correlaciones parciales del consumo de fructosa con los parámetros clínicos y bioquímicos evaluados en la población estudiada (n=12).

Variable	Consumo de fructosa		Consumo de fructosa (ajustado para peso, CC y tiempo de evolución de la diabetes)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0.12	0.69	-0.57	0.17
Porcentaje de grasa (%)	0.13	0.68	-0.55	0.19
PAS (mmHg)	0.23	0.46	0.57	0.17
PAD (mmHg)	-0.04	0.88	-0.09	0.84
Glucosa de ayuno (mg/dL)	-0.18	0.57	-0.10	0.82
HbA1c %	-0.05	0.86	-0.03	0.93
CrS (mg/dL)	0.84	<0.001	0.85	0.01
CT (mg/dL)	0.36	0.27	0.45	0.30
TG (mg/dL)	0.55	0.07	0.53	0.22
HDL (mg/dL)	0.17	0.59	0.13	0.77
LDL /mg/dl)	0.35	0.26	0.47	0.28
Albuminuria mg/día	0.79	0.002	0.85	0.01

Los valores de P se obtuvieron usando el análisis de correlación de Spearman o Pearson según el tipo de variable.

IMC=Índice de Masa Corporal, CC=Circunferencia de Cintura, PAS=Presión Arterial Sistólica, PAD=Presión Arterial Diastólica, HbA1c= Hemoglobina glucosilada, CrS= Creatinina sérica, CT= colesterol total, TG= Triglicéridos, HDL=Colesterol de Alta Densidad, LDL = Colesterol de baja densidad

## **10.- Discusión y conclusiones**

En este estudio evaluamos la asociación entre el consumo de fructosa y la albuminuria, el control glucémico y el perfil de lípidos en pacientes con DM2 y albuminuria > 30 y menor a 3000 mg/día y encontramos que entre mayor consumo de fructosa al día presentan los pacientes mayor cantidad de creatinina sérica y albuminuria. Este es el primer estudio que evalúa esta asociación en pacientes con DM2 de manera prolectiva.

En las características basales de los pacientes confirmamos que esta es una complicación que se presenta en pacientes con largo tiempo de evolución de la diabetes ( $15.0 \pm 8.4$ ) años, y que la mediana de consumo de fructosa (15.7 g/día) es menor que el que se reporta actualmente para la población de Estados Unidos que es de 55 g /día. [1] 83% de los pacientes se encontraban recibiendo IECA y 41% ARA II lo cual es adecuado en el contexto que los pacientes presentaban microalbuminuria como complicación microvascular como medicamento nefroprotector. Estos pacientes presentaban un mal control de su diabetes con una HbA1c promedio de 9.9% por lo que debemos ser más agresivos en el control glucémico para evitar progresión de la falla renal. En cuanto al control de la presión y de LDL este grupo de pacientes se encuentran en metas (promedio de presión: 140/81 mmHg y concentración de LDL: 87.3 mg/dL), según las recomendaciones 2013 de la ADA. [14]

Cuando dividimos a la población por la mediana de consumo de fructosa (15.7 g/día), se observó que a un mayor consumo de fructosa, hay un menor porcentaje de grasa corporal, mayores niveles de HbA1c, lo cual va en contra del meta-análisis publicado en cuanto al consumo de fructosa y el control glucémico, [7] mayores niveles de creatinina sérica, (lo cual no se había reportado en estudios previos), mayores niveles de



triglicéridos lo cual va de acuerdo con el meta-análisis publicado, [8] aunque en el meta-análisis este efecto se vio con un consumo de 60 g al día de fructosa y mayor cantidad de albuminuria, lo cual es una aportación novedosa de nuestro estudio ya que no hay ningún estudio publicado al respecto.

En el análisis de correlación encontramos una fuerte correlación positiva, estadísticamente significativa entre el consumo de fructosa, y los niveles de creatinina sérica y albuminuria que presentan los pacientes con DM2, aun ajustando para circunferencia de cintura, peso y tiempo de evolución de la diabetes mellitus.

Una de las fortalezas de este estudio es que se utilizó un registro prospectivo de alimentos de 3 días para cuantificar el consumo de fructosa, el cual se considera el estándar de oro en nutriología para evaluar el consumo más aproximado de macro y micronutrientes, así como el uso de tablas de contenido de fructosa de los gobiernos de Australia y Estados Unidos.

Una de las limitaciones del estudio es el tamaño de muestra pequeño y que con este tipo de estudio no se puede establecer causalidad.

La correlación positiva entre el consumo de fructosa y el aumento de creatinina sérica y la mayor albuminuria encontrada en esta tesis, nos invita a diseñar estudios prospectivos que evalúen el efecto de una dieta baja en fructosa en pacientes con DM2 y albuminuria, para ver si ésta disminuye con la intervención y valorar si existe disminución de la velocidad de progresión de la nefropatía diabética, la cual constituye la primera causa de enfermedad renal crónica terminal en México. [15]

En conclusión, encontramos una fuerte asociación positiva entre el consumo de fructosa y una mayor albuminuria en pacientes con DM2. Se requiere de más estudios prospectivos para valorar el efecto de una dieta baja en fructosa en la disminución de la albuminuria y

evitar la progresión del deterioro de la función renal en estos pacientes.

## **11.- Bibliografía**

1. Bantle, J. Dietary Fructose and Metabolic Syndrome and Diabetes. *J. Nutr.* 2009; 53: 1263S–1268S.
2. Bremer AA, Stanhope KL, Graham JL, Cummings BP, Wang W, Saville BR, Havel PJ. Fructose-fed rhesus monkeys: a nonhuman primate model of insulin resistance, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *Clin Transl Sci.* 2011; 4: 243-52.
3. Silbernagel G, Machann J, Unmuth S, Schick F, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Effects of 4-week very-high-fructose/glucose diets on insulin sensitivity, visceral fat and intrahepatic lipids: an exploratory trial. *Br J Nutr.* 2011; 106: 79-86.
4. Aeberli I, Hochuli M, Gerber PA, Sze L, Murer SB, Tappy L, Spinaz GA, Berneis K. Moderate amounts of fructose consumption impair insulin sensitivity in healthy young men: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2013; 36: 150-6.
5. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beyesen C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest.* 2009; 119:1322-34.
6. Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, Graham JL, Hatcher B, Griffen SC, Bremer AA, Berglund L, McGahan JP, Keim NL, Havel PJ. Consumption of fructose- but not glucose-sweetened beverages for 10 weeks increases circulating concentrations of uric acid,

retinol binding protein-4, and gamma-glutamyl transferase activity in overweight/obese humans. *Nutr Metab (Lond)*. 2012; 24: 68.

7. Cozma AI, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Chiavaroli L, Ha V, Wang DD, Mirrahimi A, Yu ME, Carleton AJ, Di Buono M, Jenkins AL, Leiter LA, Wolever TM, Beyene J, Kendall CW, Jenkins DJ. A systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1611-20.

8. Sievenpiper JL, Carleton AJ, Chatha S, Jiang HY, de Souza RJ, Beyene J, Kendall CW, Jenkins DJ. Heterogeneous effects of fructose on blood lipids in individuals with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of experimental trials in humans. *Diabetes Care*. 2009; 32:1930-7.

9. Karalius VP, Shoham DA. Dietary sugar and artificial sweetener intake and chronic kidney disease: a review. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013; 20: 157-64.

10. Lin J, Hu FB, Curhan GC. Associations of diet with albuminuria and kidney function decline. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 May;5(5):836-43. doi: 10.2215/CJN.08001109. Epub 2010 Mar 18.

11. Shoham DA, Durazo-Arvizu R, Kramer H, Luke A, Vupputuri S, Kshirsagar A, Cooper RS. Sugary soda consumption and albuminuria: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *PLoS One*. 2008; 3: e3431.

12. Madero M, Arriaga JC, Jalal D, Rivard C, McFann K, Pérez-Méndez O, Vázquez A, Ruiz A, Lanaspá MA, Jiménez CR, Johnson RJ, Lozada LG. The effect of two energy-restricted diets, a low-fructose diet versus a moderate natural fructose diet, on weight loss and metabolic syndrome parameters: a randomized controlled trial. *Metabolism*. 2011; 60:1551-9.

13. Brymora A, Flisiński M, Johnson RJ, Goszka G, Stefańska A, Manitius J. Low-fructose diet lowers blood pressure and inflammation in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 608-12.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013; 36: S11-66.
15. Paniagua R, Ramos A, Fabian R, Lagunas J, Amato D. Chronic kidney disease and dialysis in Mexico. *Perit Dial Int*. 2007; 27: 405-9.